

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tradolan Retard 100 mg depottabletti
Tradolan Retard 150 mg depottabletti
Tradolan Retard 200 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tradolan Retard 100 mg depottabletti
Kukin tabletti sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia

Tradolan Retard 150 mg depottabletti
Kukin tabletti sisältää 150 mg tramadolihydrokloridia

Apuaine:
Väriaine tartratsiini (E 102).....0,264 mg

Tradolan Retard 200 mg depottabletti
Kukin tabletti sisältää 200 mg tramadolihydrokloridia

Apuaine:
Väriaine tartratsiini (E 102).....1,407 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks.kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti
100 mg tabletit: Valkoinen pyöreä ja kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, ei jakouurretta.

150 mg tabletit: Vaaleankeltainen pitkulainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre.
Tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

200 mg tabletit: Keltainen pitkulainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre. Tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean kivun hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kuten kaikkien analgeettien, myös Tradolan Retardin annos tulee säätää kivun vaikeusasteen ja potilaan kliinisen vasteen mukaan. Potilaalle sopiva annos on sellainen, jolla kipua on riittävästi hallinnassa koko 12 tunnin ajan ilman haittavaikutuksia tai siedettävien haittavaikutuksien.

Niiden potilaiden, jotka siirtyvät lyhytvaikutteisesta tramadolivalmisteesta pitkävaikutteiseen valmisteeseen, täytyy aloittaa Tradolan Retard -annoksella, joka on lähimpänä lyhytvaikutteisen valmisteen annosta. Siirtymävaiheen haittavaikutusten minimoimiseksi suositellaan, että annosta titrataan suuremmaksi vähitellen.

Tramadolia ei tule koskaan käyttää pitempään kuin mikä on välttämätöntä kivun kontrolloimiseksi. Jos taustalla piilevän sairauden luonteen ja vakavuuden vuoksi kivun hoitoon vaaditaan lääkkeen pitkäaikaista käyttöä, hoidon jatkamisen tarve tramadolilla tulee arvioida huolellisesti säännöllisin väliajoin (esim. hoidon tauottamisella).

Riippuvuutta voi esiintyä tramadolin käytön yhteydessä. Tulee varmistaa, että käytön jatkamisen edut ylittävät riippuvuuden riskit (katso kohdat 4.4 ja 4.8).

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Tavallinen aloitusannos on yksi 100 mg:n tabletti kaksi kertaa päivässä, tavallisesti aamulla ja illalla. Jos kipu ei lieviy, annosta nostetaan 150 mg:aan tai 200 mg:aan kaksi kertaa päivässä kunnes kivun lievitys saavutetaan.

Annosten välisen ajan tulee olla vähintään 8 tuntia.

400 mg:n päivittäistä kokonaisannosta ei pidä ylittää kuin erikoistapauksissa (4 x 100 mg, 2 x 200 mg). Huomattavasti suurempia päivittäisiä annoksia saatetaan tarvita leikkauksen jälkeisen tai syöpään liittyvän kivun hoidossa.

Vanhukset: Alle 75-vuotiaille vanhuksille, joilla munuaiset ja maksa toimivat normaalisti, voidaan antaa aikuisten annos. Yli 75-vuotiaille potilailla voi annosvälin pidentäminen olla tarpeen, koska tramadolin eliminaation puoliintumisaika voi pidentyä. Annosvälin pidentäminen tulee tehdä potilaskohtaisesti. Jos annosta suurennetaan, potilaan kuntoa pitää tarkkailla huolellisesti.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta:

Tramadolin eliminaatio voi hidastua, joten näillä potilailla tulee huolellisesti harkita annosvälin pidentämistä potilaan vasteen mukaan. Tramadolia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta:

Tramadolin eliminaatio voi hidastua, joten näillä potilailla tulee huolellisesti harkita annosvälin pidentämistä potilaan vasteen mukaan. Tramadolia ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Alle 12-vuotiaat lapset:

Tradolan Retard-depottabletteja ei ole tutkittu lapsilla. Tradolan Retard –depottablettien tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu; siksi niitä ei suositella käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille.

Antotapa

Tradolan Retard -depottabletit otetaan 12 tunnin välein ja ne tulee niellä kokonaisena runsaan nesteen kera ja depottabletteja ei saa pureskella. Tramadoli voidaan ottaa aterioista riippumatta.

4.3 Vasta-aiheet

Tradolan Retard -depottabletteja ei tule käyttää seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys tramadolille tai apuaineelle (katso kohta 6.1),
- potilailla, joilla on akuutti alkoholi-, hypnootti-, analgeetti-, opioidi- tai psykotrooppimyrkytys,
- potilailla, jotka käyttävät tai ovat käyttäneet viimeisten 14 päivän aikana monoamiinioksidaasia estäviä lääkkeitä (MAO-estäjiä) (katso kohta 4.5),
- kontrolloimaton epilepsia,
- huumevieroituksessa

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Riippuvuus:

Tramadoli aiheuttaa harvoin riippuvuutta. Toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta saattaa kehittyä pitkäaikaisessa käytössä. Terapeuttisilla annoksilla tramadolin käyttöön saattaa liittyä vieroitusoireita, riippuvuutta tai väärinkäyttöä ja tämän vuoksi kivun voimakkuus ja tramadolin käytön tarve tulee arvioida säännöllisesti.

Riippuvuuden estämiseksi, hoitoa tulee käyttää vain lyhyen aikaa ja lääkärin tarkassa valvonnassa potilaille, joilla on taipumusta väärinkäyttöön tai riippuvuuteen.

Tramadolia tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on opioidiriippuvuus.

Tradolan Retard -depottabletit eivät sovi korvaavaksi lääkkeeksi opioidiriippuvuudesta kärsiville potilaille. Vaikka tramadoli on opioidagonisti, sillä ei voi hoitaa morfiinin vieroitusoireita.

Keskushermostovaikutukset:

Tramadolia on käytettävä varoen potilailla, joilla on kallovoimasta johtuva sairaus, suurentunut kallon sisäinen paine tai tuntemattomasta syystä johtuva alentunut tajunnan taso, Jotkut potilaat ovat saaneet kouristuksia jo terapeuttisilla annoksilla ja kouristusriski voi lisääntyä, kun suurin suositeltu päiväannos (400 mg) ylitetään.

Potilaita, joilla on todettu epilepsia ja jotka ovat kohtausherkkiä, tulisi hoitaa tramadolilla vain pakottavissa tapauksissa.

Kouristusriski voi nousta potilailla, jotka käyttävät muita kouristuskynnystä alentavia lääkkeitä samanaikaisesti tramadolin kanssa (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Muita varotoimia:

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on vakava maksan tai munuaisten vajaatoiminta (katso myös kohta 4.2).

Hengityslama

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on hengityskeskusten ja hengitystoiminnan häiriö.

Varovaisuutta on myös noudatettava, jos samanaikaisesti annetaan muita keskushermostoa lamaavia aineita, koska hengityslaman mahdollisuutta ei voida tällöin sulkea pois. Terapeuttisilla annoksilla on harvoin esiintynyt hengityslamaa (katso kohdat 4.5 ja 4.8).

Yliherkkyys

Tramadolia on käytettävä varoen potilailla, joilla on sokki tai jotka ovat herkkiä opioideille. Tradolan Retard 150 ja 200 mg depottablettien sisältämä väriaine tartratsiini voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen tramadolin käyttö:	Mahdolliset vaikutukset:
MAO-estäjät (myös linetsolidi)	Samanaikainen monoamiinioksidaasin estäjien käyttö (myös 2 viikkoa niiden lopettamisen jälkeen) voi aiheuttaa mahdollisesti kuolemaanjohtavan serotoniinireyhtymän (sekavuus, kiihtymys, kuume, hikoilu, ataksia, hyperrefleksia, lihasnykäykset ja ripuli), minkä vuoksi yhteiskäyttö on vasta-aiheista.
serotonergiset lääkkeet, esim. selektiiviset	voi johtaa serotoniiniin liittyvien vaikutusten

serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) tai venlafaksiini	voimistumiseen, myös serotoniinioireyhtymän (sekavuus, kiihtymys, kuume, hikoilu, ataksia, hyperrefleksia, lihasnykäykset ja ripuli)
muut keskushermostoa lamaavat lääkkeet	voivat voimistaa keskushermoston lamausta ja johtaa mahdollisesti vaaralliseen hengityksen lamaantumiseen (yhteiskäyttöä ei suositella)
kouristuskyynnystä alentava lääkkeet; esim. selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), trisykliset masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet	voi aiheuttaa kouristuksia
kumariinijohdokset (esim. varfariini)	suurentunut INR, suuria vuotoja ja mustelmia on raportoitu
karbamatsepiini (entsyymi-induktori)	voi vähentää analgeettista tehoa ja lyhentää vaikutusaikaa
ketokonatsoli, erytromysiini (CYP3A4-estäjä)	voi estää tramadolien metaboliaa (N-demetylaatio), luultavasti myös aktiivin O-demetyloidun metaboliitin metaboliaa
opioidiagonistit/-antagonistit (esim. buprenorfiini, nalbufiini, pentatsosiini)	voi vähentää analgeettista tehoa
naltreksoni	voi vähentää analgeettista tehoa
ondansetroni	Muutamissa tutkimuksissa pre- tai postoperatiivisesti annettu pahoinvointilääke 5-HT ₃ antagonisti ondansetroni lisäsi tramadolien tarvetta postoperatiivisen kivun hoidossa.
alkoholi	lisää keskushermostolaman ja mahdollisen hengityslaman vaaraa; alkoholia ei siksi tulisi ottaa keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa – erityisesti depotvalmisteiden – koska vaikutus voi olla odottamaton

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Tramadoli läpäisee istukan. Tramadolien käytön turvallisuudesta raskauden aikana ei ole tarpeeksi tietoja. Eläinkokeissa tramadolilla suuret annokset ovat vaikuttaneet elinten kehittymiseen, luun muodostumiseen ja aiheuttaneet vastasyntyneiden kuolleisuutta. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu (katso kohta 5.3). Siksi tramadolilla ei tulisi käyttää raskauden aikana. Tramadoli -synnytyksen aikana tai ennen synnytystä - annettuna ei vaikuta kohdun supistuksiin. Vastasyntyneillä tramadoli voi aiheuttaa muutoksia hengitystiheyteen, jotka yleensä ovat kliinisesti merkityksettömiä. Pitkäaikainen käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle.

Imetys

Noin 0,1 % äidin saamasta tramadoliannoksesta erittyy äidinmaitoon. Tramadolilla ei suositella käytettäväksi imettämisen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tramadolilla on selvä vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tradolan Retard –depottabletit saattavat myös ohjeen mukaisilla annoksilla heikentää reaktiokykyä ajettaessa autoa, käytettäessä koneita ja työskenneltäessä ilman suojalaitteita. Vaikutus saattaa voimistua alkoholin samanaikaisen käytön yhteydessä, hoidon alkuvaiheessa, lääkitystä vaihdettaessa ja muiden keskushermostoon

vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden tai antihistamiinien samanaikaisen käytön yhteydessä. Potilaita tulee kehottaa välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttöä, mikäli heillä on lääkkeen käyttöön liittyviä haitallisia vaikutuksia.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja heitehuimaus, joita esiintyy useammalla kuin 10 %:lla potilaista.

Jos suosittelut annokset ylitetään huomattavasti ja samanaikaisesti käytetään muita keskushermostoa lamaavia aineita (katso kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset), hengityslamaa voi esiintyä. Epileptisiä kohtauksia on esiintynyt pääasiassa suurilla tramadoliannoksilla tai annettaessa samanaikaisesti lääkkeitä, jotka alentavat kouristuskykyä tai aiheuttavat kouristuksia (esim. masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, katso kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Tradolan Retard –depottablettien käytön yhteydessä voi esiintyä psyykkisiä haittavaikutuksia, jotka vaihtelevat yksilöllisesti voimakkuudeltaan ja laadultaan (riippuen persoonallisuudesta ja lääkityksen kestosta). Näitä ovat mielialan vaihtelut, vaihtelut aktiivisuudessa, kognition ja aistitoimintojen muutokset.

Pitkäaikainen tramadolien käyttö voi aiheuttaa riippuvuutta (katso kohta 4.4). Vieroitusoireita, samoja kuin opioidivieroituksessa, voi esiintyä: paniikkikohtauksia, ahdistuneisuutta, kiihtymystä, hermostuneisuutta, unettomuutta; hallusinaatioita, tuntehäiriöitä, tinnitusta, vapinaa, hyperkinesiaa, muita keskushermosto-oireita ja ruoansulatuskanavan oireita.

Yleisyys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Immuunijärjestelmä:

Harvinaiset: allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioneuroottinen edeema mukaan lukien vaikea suuontelon/nielun/kurkunpään turpoaminen) ja anafylaksi

Psyykkiset häiriöt:

Harvinaiset: mielialan muutokset (tavallisesti eläatio, joskus dysforia), depressio, aktiivisuuden muutokset (usein aktiivisuuden vähentyminen, joskus lisääntyminen) ja kognition ja aistitoimintojen muutokset (esim. päätöksentekokäyttäytymisen muutokset, havaintohäiriöt), hallusinaatiot, sekavuus, unihäiriöt ja painajaiset;
Vieroitusoireet

Hermosto:

Hyvin yleiset: heitehuimaus

Yleiset: päänsärky

Harvinaiset: hengitysdepressio; epileptiset kohtaukset (katso kohta 4.5)

Parestesia, vapina, ruokahalun muutokset, tahdottomat lihassupistukset, koordinaatiohäiriöt

Hyvin harvinaiset: huimaus

Silmät:

Harvinaiset: näön hämärtyminen

Sydän:

Melko harvinaiset: kardiovaskulaariset oireet (sydämen tykytys, takykardia, posturaalinen hypotensio tai kardiovaskulaarinen kollapsi). Nämä haittavaikutukset ilmenevät varsinkin laskimoannostelun yhteydessä sekä heikkokuntoisilla potilailla.

Harvinaiset: bradykardia, verenpaineen nousu

Verisuonisto:

Hyvin harvinaiset: punastuminen

Tuntematon: synkopee

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Harvinaiset: hengenahdistus

Tuntematon: Astman pahenemista on raportoitu, mutta syy-yhteyttä ei ole osoitettu;

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleiset: pahoinvointi

Yleiset: oksentelu, ummetus, suun kuivuminen

Melko harvinaiset: yökkäys, ruoansulatuskanavan ärsytys (paineen tunne vatsassa, turvotus)

Tuntematon: ripuli

Maksa ja sappi:

Hyvin harvinaiset: maksa-arvojen nousu

Tuntematon: hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleiset: hikoilu

Melko harvinaiset: ihoreaktiot (esim. kutina, ihottuma, nokkosihottuma)

Hyvin harvinaiset: Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Harvinaiset: heikkous

Munuaiset ja virtsatie:

Harvinaiset: virtsaamisvaikeudet (virtsaamisvaikeudet, virtsaumpi)

Tuntematon: hyponatremia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: väsymys

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen oireet ovat tyypillisiä muille opioideille ja niihin kuuluvat mioosi, oksentelu, kardiovaskulaarinen kollapsi, hypotensio, sedaatio ja kooma kuolemaan johtavin seurauksin, kouristukset sekä hengityksellinen depressioni aina kuolemaan johtavaan hengityspysähtykseen saakka.

Yliannostuksen hoito

Yleensä tehohoitotoimenpiteet kuten hengitysteiden avaus, hengityksen ja verenkierron ylläpitäminen on yleensä aloitettava; naloksonia, joka on opioidiantagonisti, tulee käyttää hengityssuppression

korjaamiseksi. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että naloksonin anto ei estä kouristuksia. Naloksonin anto voi lisätä kouristusten vaaraa. Bentsodiatsepiinien käyttöä (laskimonsisäisesti) kouristusten hoidossa tulisi harkita.

Hemodialyysi ja hemofiltratio poistavat tramadolia seerumista vain erittäin vähäisessä määrin. Näin ollen tramadoloin aiheuttamassa akuutissa myrkytyksessä hemodialyysi tai hemofiltratio yksin ei riitä detoksifikaatiohoidoksi. Vatsahuuhdeltu on tehokas keino poistaa imeytymätön lääkeaine elimistöstä, etenkin käytettäessä pitkävaikutteista lääkeainemuotoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, muut opioidit
ATC-koodi: N02AX02

Tramadoli on keskushermostoon vaikuttava analgeetti. Se on ei-selektiivinen puhdas myy-, delta- ja kappa-opioidireseptoriagonisti, jolla on suurempi affiniteetti myy-reseptoreihin. Muut sen analgeettiseen tehoon vaikuttavat mekanismit ovat noradrenaliinin neuronaalisen takaisinoton esto ja serotoniinin vapautumisen tehostuminen.

Tramadolilla on yskänärstyistä lievittäviä ominaisuuksia. Morfiinista poiketen tramadoli ei suurillakaan terapeuttisilla annoksilla aiheuta hengityksen lamaantumista. Tramadoloin kardiovaskulaariset vaikutukset ovat suhteellisen vähäisiä. Tramadoloin teho on 1/10 – 1/6 morfiinin tehosta.

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisen kerta-annoksen jälkeen 90 % tramadolista imeytyy. Tramadoloin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 70 % johtuen vähäisestä ensikierron metaboliasta ja samanaikainen ruokailu ei vaikuta hyötyosuuteen. Ensikierron vaikutus oraalisen annostuksen jälkeen on korkeintaan 30 %.

Tradolan Retard 200 mg depottablettien ottamisen jälkeen paasto-olosuhteissa maksimaalinen pitoisuus plasmassa (C_{max}) keskiarvo oli 280 ng/ml ja t_{max} keskiarvo 5,3 tuntia. Ruoka ei vaikuttanut hyötyosuuteen eikä muuttanut Tradolan Retard -tablettien depotominaisuutta.

Tramadolilla on suuri kudosaffiniteetti ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Proteiineihin sitoutuminen on rajoittunut 20 %:iin.

Tramadoli läpäisee sekä veri-aivoesteen että istukan. Tramadoli ja sen O-desmetyylimetaboliitti erittyvät äidinmaitoon vähäisessä määrin (0,1 % tramadolista ja 0,02 % O-desmetyylimetaboliitista). Ihmisissä tramadoli metaboloituu pääasiassa N- ja O-demetylaation sekä O-demetylaatiotuotteiden ja glukuronihapon konjugaation avulla. Vain O-desmetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien välillä on huomattavia eroja määrän suhteen. Tähän mennessä virtsasta on löydetty yksitoista metaboliittia. Eläinkokeissa on todettu, että O-desmetyylitramadoli on 2-4 kertaa emoainetta tehokkaampi.

Tramadoloin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2\beta}$) on 6 tuntia reitistä riippumatta, mutta yli 75-vuotiailla potilailla se voi pidentyä 1,4-kertaisesti. O-desmetyylitramadoloin puoliintumisaika on lähes sama kuin tramadoloin (7,9 tuntia).

CYP3A4- (esim. ketokonatsoli, erytromysiini, ritonaviiri) ja/tai CYP2D6- (esim. fluoksetiini, paroksetiini, kinidiini) isoentsyymien inhibiitio tramadoloin biotransformaatioissa voi vaikuttaa tramadoloin tai sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksiin plasmassa. Sama koskee entsyymi-induktoreja (esim. rifampisiini, fenytoiini). Tähän mennessä ei ole raportoitu kliinisesti merkittävistä yhteisvaikutuksista.

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät munuaisten kautta lähes täydellisesti. Kumulatiivinen erittyminen munuaisten kautta muodostaa 90 % annetun annoksen kokonaisradioaktiivisuudesta. Maksan- ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä puoliintumisaika saattaa olla hieman pidentynyt. Maksakirroosipotilailla on havaittu pidentyneitä eliminaation puoliintumisaikoja; $13,3 \pm 4,9$ t (tramadoli) ja $18,5 \pm 9,4$ t (O-desmetyylitramadoli), eräissä ääritapauksessa ajat olivat 22,3 t ja 36 t. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 5 ml/min) puoliintumisajat olivat $11 \pm 3,2$ t tramadolilla ja $16,9 \pm 3$ t O-desmetyylitramadolilla ja eräissä ääritapauksessa 19,5 t ja 43,2 t.

Tramadolin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisilla annoksilla. Plasmapitoisuuden ja analgeettisen tehon välinen suhde on annosriippuvainen, mutta se saattaa vaihdella huomattavasti yksittäisissä tapauksissa. Analgeettinen vaikutus saavutetaan yleensä plasmapitoisuuden ollessa 100 – 300 ng/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinissä tutkimuksissa ei tullut esille mitään ihmiseen kohdistuvia haittoja perinteisissä farmakologisissa turvallisuustutkimuksissa, toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa, genotoksisuustutkimuksissa tai aineen karsinogeenistä potentiaalia tutkittaessa. Rotilla ja kaneilla tehdyissä tutkimuksissa ei paljastunut teratogeenisiä vaikutuksia, mutta suurilla annoksilla embryotoksisuutta ilmeni emotoksisuuden vuoksi. Rotilla tramadoliannokset vähintään 50 mg/kg/päivä aiheuttivat toksisia vaikutuksia emolla ja lisäsivät vastasyntyneiden kuolleisuutta. Jälkeläisten jälkeenjääneisyys ilmeni luutumisen viivästymisenä ja pitkittyneenä vaginan ja silmien avautumisena. Urosten hedelmällisyys ei muuttunut. Suurilla annoksilla (vähintään 50 mg/kg/päivä) naarailla esiintyi alentunutta tiineyttä. Kaneilla oli emoilla toksisia vaikutuksia vähintään 125 mg/kg:n annoksella ja luustohäiriöitä jälkeläisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tradolan Retard 100 mg depottabletti

Tabletin sisus:

hypromelloosi 15000, mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K = 22,5 – 27,0), vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.

Kalvo:

makrogoli 6000, hypromelloosi 5, titaanidioksidi (E 171), talkki, polyakrylaattidispersio 30 %.

Tradolan Retard 150 mg depottabletti

Tabletin sisus:

hypromelloosi 15000, mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K = 22,5 – 27,0), vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.

Kalvo:

makrogoli 6000, hypromelloosi 5, väriaine tartratsiini (E 102), titaanidioksidi (E 171), talkki, polyakrylaattidispersio 30 %.

Tradolan Retard 200 mg depottabletti

Tabletin sisus:

hypromelloosi 15000, mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K = 22,5 – 27,0), vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.

Kalvo:

makrogoli 6000, hypromelloosi 5, väriaine tartratsiini (E 102), talkki, polyakrylaattidispersio 30 %.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus: Pidä läpipainoliuskat ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Tablettipurkki: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkaustyyppi: Läpipainopakkaus (PVC (sinertävä, kirkas, läpinäkyvä tai valkoinen läpinäkymätön) ja alumiinifolio).

Tablettipurkki polypropeenilla ja polyetyleneenikorkilla.

Pakkauskoko: Läpipainopakkaukset, joissa 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 ja 100 x 1 (kerta-annos) tablettia;

500 tablettia purkissa (sairaalapakkaus).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Lannacher Heilmittel Ges. m. b. H.

8502 Lannach, Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

100 mg: 16503

150 mg: 16504

200 mg: 16505

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.10.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.7.2009