

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRAMADOLO MYLAN GENERICS 100 mg/ml gocce orali soluzione con contagocce

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TRAMADOLO MYLAN GENERICS 100 mg/ml gocce orali soluzione con contagocce

Principio attivo: 20 gocce (equivalenti a 0,5 ml) di soluzione con contagocce contengono 50 mg di tramadolo cloridrato.

*Eccipienti con effetto noto:* 0,5 ml di soluzione contengono 100 mg di saccarosio (vedere paragrafo 4.4)

**(il flacone da 10 ml è fornito di contagocce: 1 goccia corrisponde a 2,5 mg di tramadolo)**

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Stati dolorosi acuti e cronici di diverso tipo e causa e di media e grave intensità, come pur in dolori indotti da interventi diagnostici e chirurgici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia:

La posologia deve essere adattata all'intensità del dolore ed alla sensibilità individuale del paziente. In generale bisogna selezionare la dose minima efficace. La dose giornaliera totale non deve superare i 400 mg di tramadolo cloridrato, tranne in speciali condizioni cliniche.

Salvo diversa prescrizione, Tramadolo Mylan Generics gocce orali soluzione con contagocce deve essere somministrato come segue:

##### Adulti ed adolescenti oltre i 12 anni:

50-100 mg di tramadolo cloridrato ogni 4-6 ore.

##### Popolazione pediatrica con età superiore ad 1 anno:

la dose singola è di 1-2 mg/Kg di peso corporeo.

Non si devono eccedere i dosaggi giornalieri di 8 mg di sostanza attiva per kg di peso corporeo o i 400 mg di sostanza attiva in ogni caso.

**Nota sul dosaggio di tramadolo 100 mg/ml gocce orali, soluzione con contagocce in bambini oltre 1 anno di età**

Tabella del dosaggio in relazione al peso corporeo in bambini oltre 1 anno di età:

<b>Età approssimativa</b>	<b>Peso corporeo</b>	<b>N° di gocce per singola dose (1-2 mg/Kg)</b>
1 anno	10 Kg	4-8
3 anni	15 Kg	6-12
6 anni	20 Kg	8-16
9 anni	30 Kg	12-24
11 anni	45 Kg	18-36

##### Pazienti anziani

Di solito non è necessario adattare la dose nei pazienti fino a 75 anni in assenza di insufficienza epatica o renale clinicamente manifesta. Nei soggetti anziani oltre i 75 anni, l'eliminazione del

farmaco può essere più lenta. Perciò, se necessario, l'intervallo di somministrazione deve essere aumentato secondo le esigenze del paziente.

#### Pazienti con insufficienza renale/dialisi e compromissione epatica

Nei pazienti con insufficienza renale e/o epatica l'eliminazione di tramadolo è ritardata. In questi pazienti occorre valutare attentamente un prolungamento degli intervalli di somministrazione tenendo conto delle necessità del paziente.

#### **Modo di somministrazione**

Tramadolo Mylan Generics gocce orali, soluzione con contagocce, deve essere assunto con un po' di liquido o di zucchero, indipendentemente dai pasti.

Vedere la tabella sottostante per ulteriori dettagli.

<b>Numero di gocce</b>	<b>Tramadolo cloridrato</b>
1 goccia	2,5 mg
5 gocce	12,5 mg
10 gocce	25 mg
15 gocce	37,5 mg
20 gocce	50 mg
25 gocce	62,5 mg
30 gocce	75 mg
35 gocce	87,5 mg
40 gocce	100 mg

#### **Durata della terapia**

Tramadolo non va mai somministrato più a lungo di quanto assolutamente necessario. Se, in base al tipo e alla gravità della malattia, è necessaria una terapia analgesica a lungo termine con tramadolo, bisogna effettuare dei controlli accurati e regolari (se necessario interrompendo temporaneamente la terapia) per stabilire se e in che misura è necessario continuare il trattamento.

#### **4.3 Controindicazioni**

Tramadolo è controindicato

- nell'ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- nell'intossicazione acuta da alcool, ipnotici, analgesici, oppioidi o psicofarmaci.
- nei pazienti in terapia con MAO-inibitori o che li hanno assunti negli ultimi 14 giorni (vedere paragrafo 4.5).
- nei pazienti con epilessia non adeguatamente controllata dal trattamento.
- nell'utilizzo come terapia di disassuefazione da droghe.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Tramadolo deve essere usato solamente con particolare cautela nei pazienti con dipendenza dagli oppiacei, in caso di traumi cranici, shock, disturbi della coscienza di origine dubbia, disturbi del centro respiratorio o della funzionalità respiratoria, aumentata pressione intracranica.

Il farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti sensibili agli oppiacei.

Occorre cautela nel trattare pazienti con depressione respiratoria, quando vengono somministrati contemporaneamente farmaci che deprimono il SNC (vedere paragrafo 4.5) o quando i dosaggi raccomandati vengono superati sensibilmente (vedere paragrafo 4.9) in quanto, in tali casi, l'insorgenza di depressione respiratoria non può essere esclusa.

Sono state segnalate convulsioni nei pazienti trattati con tramadolo alle dosi raccomandate. Il rischio di convulsioni può aumentare quando le dosi di tramadolo superano la posologia massima giornaliera raccomandata (400 mg). Tramadolo, inoltre, può aumentare il rischio di convulsioni nei pazienti in trattamento con altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva (vedere paragrafo 4.5). I pazienti con

epilessia o a rischio di attacchi convulsivi devono essere trattati con tramadolo solo quando le condizioni cliniche lo impongono.

Tramadolo ha un basso potenziale di dipendenza. In caso di terapie a lungo termine, possono svilupparsi tolleranza, dipendenza psichica e fisica. Nei pazienti con tendenza all'abuso di medicinali o alla farmaco-dipendenza, tramadolo può essere somministrato solo per brevi periodi, sotto stretto controllo medico.

Tramadolo non è adatto all'impiego come trattamento sostitutivo nei soggetti tossicodipendenti. Sebbene sia un agonista oppioide, tramadolo non è in grado di sopprimere i sintomi di astinenza da morfina.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Tramadolo Mylan Generics gocce orali soluzione con contagocce contiene saccarosio quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale, inoltre se viene utilizzato per uso cronico (per esempio per due settimane o oltre) potrebbe essere dannoso per i denti.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Tramadolo non deve essere associato ad inibitori delle MAO (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti trattati con MAO-inibitori nei 14 giorni precedenti la somministrazione dell'oppioide petidina, sono state osservate interazioni a livello del sistema nervoso centrale e della funzione respiratoria e cardiovascolare a rischio di vita per il paziente. Non possono essere escluse le stesse interazioni tra MAO-inibitori e tramadolo.

La somministrazione concomitante di tramadolo con altri farmaci depressori del sistema nervoso centrale, compresi gli alcolici, può potenziare gli effetti sul SNC (vedere paragrafo 4.8).

I risultati degli studi di farmacocinetica finora disponibili, mostrano che in caso di somministrazione concomitante o precedente di cimetidina (inibitore enzimatico) sono improbabili interazioni clinicamente rilevanti. La somministrazione concomitante o precedente di carbamazepina (induttore enzimatico) può diminuire l'effetto analgesico e ridurre la durata di azione del tramadolo.

L'associazione di brupenorfina o agonisti/antagonisti misti (ad es. nalbufina, pentazocina) e tramadolo richiede cautela e un'attenta valutazione caso per caso, in quanto in tali circostanze esiste la possibilità teorica che l'effetto analgesico di un agonista puro sia attenuato.

Il tramadolo può indurre convulsioni e potenziare l'effetto degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, degli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), degli antidepressivi triciclici, degli antipsicotici e di altri farmaci (come bupropione, mirtazapina, tetraidrocannabinolo) che abbassano la soglia convulsivante.

L'uso terapeutico di tramadolo in associazione con farmaci serotoninergici quali gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRIs), gli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), i MAO inibitori (vedere paragrafo 4.3), gli antidepressivi triciclici e la mirtazapina, può causare tossicità serotoninica. Segni di sindrome da serotonina possono essere:

- clono spontaneo
- clono inducibile od oculare con stato di agitazione o diaforesi
- tremore ed iperreflessia
- ipertonia e temperatura corporea superiore a 38°C con clono inducibile od oculare..

La sospensione dei farmaci serotoninergici determina generalmente un rapido miglioramento. Il trattamento dipende da tipo e gravità dei sintomi.

Deve essere usata cautela durante il trattamento concomitante con tramadolo e derivati cumarinici (es. warfarin) data la segnalazione di incremento dell'INR con emorragie importanti ed ecchimosi in alcuni pazienti.

Altri farmaci, noti come inibitori del CYP3A4, quali ketoconazolo ed eritromicina, possono inibire il metabolismo del tramadolo (N demetilazione), e probabilmente anche del metabolita attivo O-demetilato. La rilevanza clinica di questa interazione non è stata ancora definitivamente studiata (vedere paragrafo 4.8).

In un numero limitato di studi la somministrazione pre e post-intervento dell'antiemetico ondansetron, antagonista 5-HT<sub>3</sub>, ha aumentato la richiesta di tramadolo da parte di pazienti con dolore post-intervento.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### *Gravidanza*

Studi sugli animali hanno rivelato che il tramadolo a dosi molto elevate produce effetti sullo sviluppo degli organi, sull'ossificazione e sulla mortalità neonatale. Tramadolo passa la barriera placentare. Non si hanno ancora dati sufficienti sulla sicurezza di tramadolo durante la gravidanza, pertanto Tramadolo non deve essere usato durante la gravidanza della donna.

Tramadolo, somministrato prima o durante il parto, non modifica la contrattilità uterina. Nei neonati può causare delle modifiche della frequenza respiratoria di solito clinicamente non rilevanti. L'uso cronico durante la gravidanza può portare ad una sindrome di astinenza neonatale.

##### *Allattamento:*

Durante l'allattamento circa lo 0,1% della dose di tramadolo somministrata alla madre passa nel latte. Pertanto l'uso non è raccomandato nelle donne che allattano. Di solito, se la terapia consiste nella somministrazione di una sola dose di tramadolo, non è necessario interrompere l'allattamento al seno.

##### *Fertilità:*

Non ci sono sufficienti dati di fertilità nell'uomo. Studi sugli animali non evidenziano un effetto del tramadolo sulla fertilità nel maschio mentre mostrano effetti ad alte dosi nella femmina (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Tramadolo, anche se preso conformemente alle istruzioni, può causare effetti come sonnolenza o vertigini e di conseguenza pregiudicare le reazioni di chi guida e aziona macchine. Ciò vale specialmente in caso di associazione con alcool o con altre sostanze psicotrope.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi riportati più frequentemente sono nausea e vertigini, comparse entrambe in oltre il 10% dei pazienti.

La frequenza è definita come segue:

Molto comune:	≥1/10
Comune:	≥1/100 e <1/10
Non comune:	≥1/1000 e <1/100
Raro:	≥1/10.000 e < 1/1000
Molto raro:	<1/10.000

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

##### *Patologie cardiache*

Non comune: a carico della regolazione cardiovascolare (palpitazioni, tachicardia). Questi effetti collaterali possono verificarsi soprattutto durante somministrazione endovenosa ed in pazienti in condizioni di stress fisico.

Raro: bradicardia.

##### *Esami diagnostici*

Raro: aumento della pressione arteriosa

#### *Patologie vascolari*

Non comune: a carico della regolazione cardiovascolare (ipotensione posturale o collasso cardiocircolatorio). Questi effetti collaterali possono verificarsi soprattutto durante somministrazione endovenosa ed in pazienti in condizioni di stress fisico.

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Raro: modifiche dell'appetito.

Frequenza non nota: ipoglicemia

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Raro: depressione respiratoria, dispnea. Se sono state nettamente superate le dosi raccomandate e se sono state somministrate contemporaneamente altre sostanze ad azione depressiva centrale (vedere paragrafo 4.5), può comparire depressione respiratoria. È stato osservato peggioramento dell'asma, sebbene non sia stata stabilita una relazione causale.

#### *Patologie del sistema nervoso*

Molto comune: capogiri.

Comune: cefalea, sonnolenza.

Raro: disturbi del linguaggio, parestesie, tremore, convulsioni epilettiformi, contrazioni muscolari involontarie, incoordinazione motoria, sincope.

Le convulsioni possono presentarsi soprattutto dopo somministrazione di dosi elevate di tramadolo od in seguito a terapia concomitante con farmaci che possono abbassare la soglia epilettogena (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

#### *Disturbi psichiatrici*

Raro: allucinazioni, stato confusionale, disturbi del sonno, delirio, ansia ed incubi. Gli effetti indesiderati psichiatrici che possono comparire a seguito della somministrazione di tramadolo possono variare nel singolo individuo per tipo e gravità (in relazione a personalità e durata del trattamento). Essi comprendono modifiche dell'umore (generalmente euforia, occasionalmente disforia), modifiche dell'attività (generalmente riduzione, occasionalmente aumento) e modifiche delle capacità cognitive e sensoriali (per esempio del comportamento decisionale, disturbi della percezione).

Può comparire dipendenza. Sintomi da astinenza, simili a quelli da sospensione degli oppioidi, possono presentarsi come segue: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremori e sintomi gastrointestinali. Altri sintomi osservati molto raramente dopo sospensione del tramadolo sono: attacchi di panico, ansia grave, allucinazioni, parestesie, tinnito e sintomi inusuali a carico del SNC (come confusione, allucinazioni, depersonalizzazione, disturbi della percezione, paranoia).

#### *Patologie dell'occhio*

Raro: miosi, midriasi, visione confusa.

#### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune: nausea.

Comune: stipsi, secchezza delle fauci, vomito.

Non comune: conati di vomito, irritazione gastrointestinale (senso di tensione gastrica, gonfiore), diarrea.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: iperidrosi.

Non comune: reazioni cutanee (per esempio prurito, rash, orticaria).

#### *Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo*

Raro: debolezza muscolare.

#### *Patologie epatobiliari*

In pochi casi isolati è stato osservato un incremento dei valori degli enzimi epatici in rapporto temporale con l'uso terapeutico di tramadolo.

#### *Patologie renali e urinarie*

Raro: disturbi della minzione (disuria e ritenzione urinaria).

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Raro: reazioni allergiche (per esempio dispnea, broncospasmo, sibili, edema angioneurotico) ed anafilassi.

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: senso di fatica.

### 4.9 Sovradosaggio

*Sintomi:* sostanzialmente, nelle intossicazioni con il tramadolo è da prevedere una sintomatologia simile a quella osservata con altri analgesici ad azione centrale (oppiacei). Essa comprende, in particolare, miosi, vomito, collasso cardiocircolatorio, disturbi della coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio.

*Trattamento:* valgono le misure generali d'emergenza: mantenere libere le vie respiratorie (aspirazione), supportare la funzione cardiaca e respiratoria a seconda della sintomatologia. In caso di depressione respiratoria l'antidoto è il naloxone. Negli esperimenti su animali, il naloxone non ha avuto effetto sulle convulsioni; in questi casi somministrare diazepam per via endovenosa.

In caso di intossicazione con formulazioni orali, l'eliminazione con carbone attivo o con lavanda gastrica è raccomandata solo nelle 2 ore successive all'ingestione di tramadolo, successivamente tali procedure possono essere utili solo in caso di ingestione di quantità eccezionalmente elevate di tramadolo o di formulazioni a rilascio prolungato.

Il tramadolo viene eliminato solo in piccola parte con l'emodialisi o l'emofiltrazione, quindi l'emodialisi o l'emofiltrazione da sole non sono i trattamenti adatti per l'intossicazione acuta da tramadolo.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica:** analgesici oppioidi. **Codice ATC:** N02AX02.

Tramadolo è un analgesico oppiaceo ad azione centrale. È un agonista puro non selettivo dei recettori  $\mu$ ,  $\delta$ , e  $\kappa$  degli oppiacei con maggior affinità per i recettori  $\mu$ . Altri meccanismi che contribuiscono al suo effetto analgesico sono l'inibizione della ricaptazione neuronale della noradrenalina e l'aumento del rilascio di serotonina.

Il tramadolo ha un effetto antitussivo. Diversamente da morfina, tramadolo non ha effetti depressivi sulla respirazione quando somministrato nell'intervallo di dosi analgesiche. Parimenti non influisce sulla motilità gastrointestinale. Gli effetti sul sistema cardiovascolare tendono ad essere di lieve entità. La potenza di tramadolo è compresa da 1/10 a 1/6 rispetto a quella della morfina.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tramadolo viene prontamente assorbito: dopo singola somministrazione orale, il picco plasmatico viene raggiunto entro 2 ore, con biodisponibilità compresa fra il 68% e il 72% a seconda della forma farmaceutica (capsule rigide, gocce orali, compresse). Nell'uomo circa il 90% del tramadolo viene assorbito dopo somministrazione orale (Tramadolo capsule rigide); l'emivita di assorbimento è di  $0,38 \pm 0,18$  h.

Il confronto fra le aree sotto la curva delle concentrazioni sieriche di tramadolo (AUC) dopo somministrazione orale e endovena, dimostra una biodisponibilità di  $68 \pm 13\%$  di Tramadolo capsule rigide. In confronto ad altri analgesici oppiacei, la biodisponibilità assoluta di Tramadolo capsule rigide è molto elevata.

Il picco plasmatico viene raggiunto entro 2 ore, dopo somministrazione di Tramadolo capsule rigide.

La farmacocinetica di Tramadolo gocce orali soluzione non differisce significativamente da quella di Tramadolo capsule rigide per quanto riguarda la biodisponibilità misurata con l'AUC. Il tempo di raggiungimento del Cmax è di 1 ora per Tramadolo gocce orali soluzione.

Tramadolo possiede un'elevata affinità per i tessuti ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l.). Il legame alle proteine plasmatiche è circa del 20%. Tramadolo oltrepassa la barriera emato-encefalica e quella placentare. Quantità molto piccole della sostanza e del suo O-demetil-derivato si trovano nel latte materno (rispettivamente 0,1% e 0,02% della dose somministrata).

L'inibizione di uno o di entrambi i tipi degli isoenzimi CYP3A4 e CYP2D6 coinvolti nella biotrasformazione di tramadolo può alterare la concentrazione plasmatica di tramadolo o del suo metabolita attivo. Finora, non sono state riportate interazioni clinicamente rilevanti.

L'eliminazione del tramadolo e dei suoi metaboliti avviene quasi completamente per via renale. L'escrezione urinaria cumulativa è il 90% della radioattività totale della dose somministrata. L'emivita di eliminazione  $t_{1/2\beta}$  è di circa 6 h, indipendentemente dalla via di somministrazione. Nei pazienti oltre i 75 anni, essa può aumentare di un fattore approssimativamente pari a 1,4. In caso di funzionalità epatica o renale compromessa, si ha un modesto prolungamento dell'emivita.

Nei pazienti affetti da cirrosi epatica sono state determinate emivite di eliminazione di  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadolo) e  $18,5 \pm 9,4$  h (O-demetiltramadolo), valore massimo rispettivamente di 22,3 h e 36 h. Nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina  $< 5$  ml/min) i valori furono di  $11 \pm 3,2$  h e  $16,9 \pm 3$  h, valore massimo rispettivamente di 19,5 e 43,2 h.

Nell'uomo il tramadolo è metabolizzato essenzialmente tramite demetilazione in N e in O e coniugazione dei prodotti della demetilazione in O con l'acido glucuronico. Solo l'O-demetiltramadolo è farmacologicamente attivo. Per gli altri metaboliti, dal punto di vista quantitativo, vi sono notevoli differenze interindividuali. Nell'urina sono stati finora trovati 11 metaboliti. La sperimentazione sugli animali ha mostrato che l'O-demetiltramadolo ha una potenza 2-4 volte superiore a quella della sostanza madre. La sua emivita  $t_{1/2\beta}$  (in 6 volontari sani) è di 7,9 h (da 5,4 a 9,6 h) e approssimativamente uguale a quella del tramadolo.

Nell'intervallo delle dosi terapeutiche il tramadolo ha un profilo farmacocinetico lineare.

La relazione tra concentrazioni sieriche ed effetto analgesico è dose-dipendente, tuttavia con notevoli variazioni da caso a caso. Di solito è efficace una concentrazione serica di 100-300 ng/ml.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dopo somministrazioni orali e parenterali ripetute di tramadolo per 6-26 settimane a ratti e cani e dopo somministrazioni orali a cani per 12 mesi, non sono evidenziate modificazioni, imputabili al farmaco, degli esami ematologici, di chimica clinica ed istologici. Solo con dosi elevate, notevolmente superiori alle dosi terapeutiche, si sono manifestati dei sintomi a carico del sistema nervoso centrale: agitazione, salivazione, convulsioni e riduzione dell'incremento ponderale. Ratti e cani hanno tollerato, rispettivamente, dosi orali di 20 mg/Kg e 10 mg/Kg di peso corporeo e cani dosi rettali di 20 mg/Kg di peso corporeo, senza alcuna reazione.

Nei ratti, dosi di tramadolo a partire da 50 mg/Kg/giorno hanno provocato effetti tossici nelle femmine gravide ed un aumento della mortalità neonatale. Nella prole si sono manifestati ritardi della crescita quali alterazioni dell'ossificazione e di apertura ritardata della vagina e degli occhi. La fertilità dei maschi non ha subito alcuna alterazione. Nelle femmine, dopo somministrazione di dosi elevate (a partire da 50 mg/Kg/giorno) si è constatata una minor percentuale di gravidanze. Nei conigli, a partire da 125 mg/Kg si sono manifestati effetti tossici nelle femmine gravide ed anomalie dello scheletro nella prole.

In alcuni test in vitro sono stati evidenziati effetti mutageni. Le ricerche in vivo non hanno rilevato effetti di questo tipo. In base alle conoscenze attualmente disponibili il tramadolo si può classificare come sostanza non mutagena.

Studi relativi al potenziale cancerogeno del tramadolo cloridrato sono stati effettuati su ratti e topi. Lo studio sui ratti non ha evidenziato alcun aumento dell'incidenza di tumori imputabile al farmaco. Nello studio sui topi sono stati constatati un'augmentata incidenza di adenomi delle cellule epatiche in animali di sesso maschile (aumento non significativo, dose-dipendente, a partire da 15 mg/Kg) ed un aumento dei tumori polmonari in animali di sesso femminile in tutti i gruppi di dosi (significativo, ma non dose-dipendente).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

**Gocce orali soluzione con contagocce:** saccarosio, sodio saccarinato, potassio sorbato, polisorbato 20, aroma anice, essenza menta, acqua depurata.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Validità dopo la prima apertura del flacone: 5 giorni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a 25 °C.

Conservare nel confezionamento originale per proteggere dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro ambrato **con contagocce** in polietilene a bassa densità e tappo con chiusura di sicurezza in polipropilene contenente 10 ml di soluzione 100 mg/ml

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

Istruzioni per l'apertura di Tramadolo Mylan Generics gocce orali soluzione con contagocce

Il flacone ha una chiusura di sicurezza che lo protegge da manipolazioni di bambini. Per aprire: premere sul tappo e girarlo. Per far uscire le gocce bisogna tenere il flacone in posizione verticale con apertura in basso (**il flacone da 10 ml è fornito di contagocce: 1 goccia corrisponde a 2.5 mg**). Dopo l'uso chiudere il flacone con il tappo che deve essere girato fino a chiusura ermetica.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MYLAN S.P.A. – Via VITTOR PISANI, 20 – 20124 MILANO

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TRAMADOLO MYLAN GENERICS 100 mg/ml gocce orali soluzione, flacone 10 ml con contagocce – A.I.C. n. 038563019

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Aprile 2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**