

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRAFFLASH 50 mg compressa orodispersibile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di tramadolo cloridrato.

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile e compressa dispersibile

Compressa rotonda, bianca, biconcava con inciso 'T' su di un lato e '50' sull'altro lato, dal caratteristico aroma di menta.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore da moderato a grave

La posologia deve essere adattata all'intensità del dolore ed alla sensibilità individuale del paziente. In generale bisogna scegliere la dose minima efficace

*Adulti e adolescenti di 12 anni o maggiori:*

Per uso orale:

*Dolore acuto:*

Una dose iniziale di 50 – 100 mg a seconda delle intensità del dolore. Questa può essere seguita da dosi di 50 o 100 mg con frequenza non superiore a una ogni quattro ore e la durata della terapia deve essere in funzione della necessità terapeutica. Non si deve superare la dose totale giornaliera di 400 mg salvo circostanze cliniche particolari.

*Dolore associato a condizioni croniche:*

Una dose iniziale di 50 mg che va successivamente aggiustata in base all'intensità del dolore. La dose iniziale può essere seguita se necessario da una dose di 50-100 mg ogni 6 ore. Le dosi raccomandate vanno intese come una linea guida. I pazienti devono sempre ricevere la dose più bassa che permette un efficace controllo del dolore. Non si deve superare la dose totale giornaliera di 400 mg salvo circostanze cliniche particolari. La necessità di un trattamento continuato deve essere verificato a intervalli regolari poiché sono stati riportati casi di dipendenza e sintomi di astinenza (vedere paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

*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.

#### *Insufficienza renale/dialisi e compromissione epatica:*

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

Nei pazienti con insufficienza renale grave o epatica, l'uso di Traflash 50 mg compresse orodispersibili deve essere evitato.

Poiché il tramadolo è eliminato molto lentamente dall'emodialisi o dall'emofiltrazione, di solito non è necessaria la somministrazione post-dialisi per mantenere l'analgesia.

#### *Bambini di età inferiore a 12 anni:*

Non è raccomandato.

La compressa va sciolta rapidamente in bocca e deglutita, poi occorre risciacquare la bocca con un bicchiere di acqua. In alternativa, la compressa può essere sciolta in mezzo bicchiere d'acqua, mescolata e rapidamente bevuta.

### **4.3 Controindicazioni**

Traflash, 50 mg compresse orodispersibili e dispersibili, non deve essere somministrato a pazienti con precedenti manifestazioni di ipersensibilità nei confronti del principio attivo tramadolo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Il prodotto non deve essere somministrato a pazienti con, in atto, intossicazione acuta o overdose da alcool, ipnotici, analgesici attivi sul sistema nervoso centrale, oppioidi o farmaci psicotropi.

Come gli altri analgesici oppioidi, il tramadolo non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con inibitori delle monoaminoossidasi o prima di due settimane dalla sospensione di tale trattamento. Tramadolo non deve essere somministrato in concomitanza con nalbupina, buprenorfina e pentazocina (vedere paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione).

Controindicato in pazienti affetti da epilessia non controllata.

Nel caso in cui si rendesse necessario un trattamento a lungo termine, il tramadolo non deve essere somministrato durante l'allattamento.

Traflash non va somministrato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età.

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

#### *Avvertenze:*

Alle dosi terapeutiche, Traflash può causare sintomi di astinenza. Sono stati riportati rari casi di dipendenza e abuso.

In ogni caso, nei pazienti con tendenza all'abuso di farmaci o alla dipendenza Traflash deve essere utilizzato solamente per brevi periodi e sotto stretta osservazione medica.

Alle dosi terapeutiche sono stati rilevati sintomi di astinenza con una frequenza di 1 su 8000 pazienti. I casi di dipendenza e abuso rilevati risultano meno frequenti. Considerato tale potenziale effetto, la necessità clinica con un trattamento analgesico prolungato deve essere valutata regolarmente. Nei pazienti con tendenza all'abuso di farmaci o alla dipendenza, il trattamento deve essere effettuato per brevi periodi e sotto stretta osservazione medica.

Traflash non è adatto come sostituto per i pazienti con dipendenza da oppioidi, infatti non antagonizza i sintomi di astinenza da morfina, malgrado si tratti di un oppioide agonista.

L'assunzione di alcool e l'uso contemporaneo di carbamazepina devono essere evitati durante il trattamento con tramadolo.

#### *Precauzioni:*

Traflash deve essere utilizzato con prudenza in pazienti con lesioni del capo, elevata pressione intracranica, grave insufficienza epatica o renale, ridotto livello di coscienza e in pazienti con tendenza a stati convulsivi o in stato di shock.

Sono stati riportati casi di convulsioni alle dosi terapeutiche di tramadolo e il rischio può essere aumentato in seguito alla somministrazione di dosi che superano la dose totale giornaliera. Pazienti con storia di epilessia o soggetti con crisi convulsive devono essere trattati con tramadolo solo in casi di assoluta necessità. Il rischio di convulsioni può aumentare in quei pazienti che assumono contemporaneamente tramadolo e farmaci che possono abbassare la soglia convulsiva (vedere paragrafo 4.5, Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

È improbabile che la somministrazione di Traflash alle dosi raccomandate produca depressione respiratoria clinicamente rilevante. È comunque opportuno somministrare con cautela Traflash a pazienti affetti da depressione respiratoria o eccessiva secrezione bronchiale e nei pazienti che assumono in concomitanza farmaci depressori del sistema nervoso centrale.

L'eccipiente aspartame contiene una fonte di fenilalanina che può provocare danni ai pazienti affetti da fenilchetonuria.

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

*Il farmaco non può essere somministrato in concomitanza con altri medicinali nei seguenti casi:*

E' stata messa in pericolo la vita dei pazienti trattati con inibitori delle monoamminossidasi, entro i 14 giorni precedenti la somministrazione dell'oppioide petidina, a causa di interazioni a livello del sistema nervoso centrale dei centri che regolano la respirazione e la circolazione (rischio di sindrome serotoninergica – vedere sotto). La possibilità che si verifichino simili interazioni tra inibitori delle monoamminossidasi (inclusi gli inibitori selettivi MAO A e B e il linezolid) e tramadolo non può essere esclusa.

La combinazione di agonisti misti/antagonisti (es. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) con tramadolo deve essere evitata perchè è teoricamente possibile che in queste circostanze l'effetto analgesico di un agonista puro venga attenuato e che si verifichi una sindrome da astinenza.

*Una attenta valutazione è necessaria quando il farmaco è utilizzato in concomitanza con altri medicinali, come nei seguenti casi:*

L'uso terapeutico di tramadolo in associazione con farmaci serotoninergici quali gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs), gli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), gli inibitori della MAO (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 dal tipo e dalla gravità dei sintomi.

La concomitante somministrazione di Traflash con altri farmaci che agiscono a livello centrale (inclusi altri derivati oppioidi, benzodiazepine, barbiturici, altri ansiolitici, ipnotici, antidepressivi sedativi, antistaminici sedativi, neurolettici, farmaci ipotensivi agenti a livello

centrale, baclofen e alcool) possono potenziare l'effetto depressivo sul sistema nervoso centrale inclusa depressione respiratoria.

La somministrazione di Traflash in associazione con la carbamazepina dà luogo ad una marcata riduzione delle concentrazioni sieriche del tramadolo, con conseguente possibile riduzione dell'effetto analgesico e minor durata dell'effetto.

Il tramadolo può indurre convulsioni e potenziare l'effetto degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs), degli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRIs), degli antidepressivi triciclici (TCAs), degli antipsicotici e di altri farmaci (come bupropione, mirtazapina, tetraidrocannabinolo) che abbassano la soglia convulsivante (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego e paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Sono riportati casi isolati di interazione tra tramadolo e agenti anticoagulanti cumarinici che portano ad un'aumentata INR (International Normalised Ratio), perciò grande cautela va esercitata quando si inizia un trattamento con tramadolo in pazienti trattati con anticoagulanti.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non ci sono dati sufficienti sulla specie umana circa un effetto teratogeno del tramadolo se somministrato durante il primo trimestre di gravidanza. Studi su animali non hanno mostrato effetti teratogeni, ma ad alte dosi, compare fetotossicità dovuta a maternotossicità (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Il tramadolo attraversa la placenta, come altri analgesici oppioidi, pertanto l'uso cronico di tramadolo durante il terzo trimestre può indurre sindrome da astinenza nel neonato. Al termine della gravidanza, alti dosaggi, anche se per brevi periodi, possono indurre depressione respiratoria nel neonato. Traflash non deve essere utilizzato durante la gravidanza in quanto non sono disponibili dati sufficienti di sicurezza sull'uso del tramadolo in gravidanza.

##### Allattamento

Il tramadolo e i suoi metaboliti sono stati rilevati in piccole quantità nel latte materno. Un bambino può ingerire lo 0,1% della dose somministrata alla madre. Traflash non deve essere somministrato durante l'allattamento al seno.

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

Traflash può causare sonnolenza, effetto che può essere potenziato dalla contemporanea assunzione di alcool e altri farmaci deprimenti il sistema nervoso centrale. I pazienti ambulatoriali devono essere avvertiti di non guidare o usare macchinari in caso di comparsa di sonnolenza.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La tabella seguente presenta le possibili reazioni avverse da farmaco ordinate per classe di organi e frequenza.

Organo	Frequenza	Reazione avversa da farmaco
Disturbi del sistema immunitario	Raro ( $>1/10.000$ , $<1/1.000$ )	reazioni allergiche (ad es. dispnea, broncospasmo, sibilo bronchiale, edema angioneurotico) e anafilassi.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro ( $>1/10.000$ , $<1/1.000$ )	modifiche dell'appetito

Organo	Frequenza	Reazione avversa da farmaco
<b>Disturbi psichiatrici</b>	<b>Raro</b> ( $>1/10.000$ , $<1/1.000$ )	<p>I seguenti effetti possono variare individualmente in intensità e natura (vedere sotto):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- modifiche del tono dell'umore (es. euforia, disforia)</li> <li>- modifiche delle attività (es. soppressione, aumento)</li> <li>- modifiche delle capacità cognitive e sensoriali (es. comportamento decisionale, e alterazioni percettive)</li> <li>- allucinazioni</li> <li>- confusione</li> <li>- disturbi del sonno</li> <li>- incubi</li> <li>- dipendenza (vedere sotto)</li> </ul>
<b>Patologia del sistema nervoso</b>	<b>Molto comune</b> ( $>1/10$ )	- vertigini
	<b>Comune</b> ( $>1/100$ , $<1/10$ )	- mal di testa - sonnolenza
	<b>Raro</b> ( $>1/10.000$ , $<1/1.000$ )	- convulsioni epilettiformi (vedere sotto) - parestesia - tremore
	<b>Molto raro (inclusi casi isolati)</b> ( $<1/10.000$ )	- vertigini
<b>Patologie dell'occhio</b>	<b>Raro</b> ( $>1/10.000$ , $<1/1.000$ )	- visione offuscata
<b>Patologie cardiache</b>	<b>Non comune</b> ( $>1/1000$ , $<1/100$ )	- regolazione cardiovascolare (es. palpitazioni, tachicardia, ipotensione posturale, collasso cardiovascolare). Questi effetti possono manifestarsi specialmente dopo somministrazione endovenosa e in pazienti psichicamente stressati.
	<b>Raro</b> ( $>1/10.000$ , $<1/1.000$ )	- bradicardia, ipertensione
<b>Patologie vascolari</b>	<b>Molto raro (inclusi casi isolati)</b> ( $<1/10.000$ )	- vampate

Organo	Frequenza	Reazione avversa da farmaco
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<b>Molto raro (inclusi casi isolati)</b> ( $<1/10.000$ )	- peggioramento dell'asma, depressione respiratoria (vedere sotto)
Patologie gastrointestinali	<b>Molto comune</b> ( $>1/10$ )	- vomito, nausea
	<b>Comune</b> ( $>1/100, <1/10$ )	- stipsi, secchezza della bocca
	<b>Non comune</b> ( $>1/1000, <1/100$ )	- conati di vomito, irritazione gastrointestinale (sensazione di pressione sullo stomaco, gonfiore)
Patologie epatobiliari	<b>Molto raro (inclusi casi isolati)</b> ( $<1/10.000$ )	- aumento dei valori degli enzimi epatici (sono stati riportati casi isolati)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<b>Comune</b> ( $>1/100 <1/10$ )	- sudorazione
	<b>Non comune</b> ( $>1/1000, <1/100$ )	- reazioni dermiche (es. prurito, rash, orticaria)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<b>Raro</b> ( $>1/10.000, <1/1.000$ )	- debolezza motoria
Patologie renali e urinarie	<b>Raro</b> ( $>1/10.000, <1/1.000$ )	- alterazioni della minzione (difficoltà di urinare e ritenzione urinaria)
Patologie sistemiche	<b>Comune</b> ( $>1/100, <1/10$ )	- astenia

Dopo somministrazione di Tramadolo, possono insorgere vari effetti collaterali a livello psichico che variano individualmente per intensità e natura (a seconda della personalità e della durata del trattamento). Questi effetti comprendono alterazioni dell'umore (di solito euforia, occasionalmente disforia), cambiamenti nell'attività (di solito soppressione, occasionalmente aumento) e modifiche delle capacità cognitive e sensoriali (es. modifica delle capacità decisionali, disordini della percezione), allucinazioni, confusione, disturbi del sonno e incubi.

La prolungata somministrazione di Traflash può portare alla dipendenza (vedere paragrafo 4.4). I sintomi della crisi da astinenza, simili a quelli che fanno seguito alla interruzione di altri agenti oppioidi, possono comprendere: agitazione, ansia, nervosismo, insonnia, ipercinesia, tremore e sintomi gastrointestinali.

Molto raramente sono state evidenziate convulsioni di tipo epilettico che si sono manifestate dopo somministrazione di alte dosi di tramadolo o dopo somministrazione concomitante di farmaci che possono abbassare la soglia convulsiva o che possono essi stessi indurre convulsioni cerebrali (es. anti-depressivi o anti-psicotici, vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

E' stato anche evidenziato un peggioramento dell'asma, anche se non è stata stabilita una relazione causale. E' stata evidenziata depressione respiratoria. La depressione respiratoria può verificarsi se le dosi raccomandate sono state considerevolmente superate e altri farmaci depressivi a livello centrale vengono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

#### **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi di un sovradosaggio sono quelli tipici degli analgesici oppioidi e comprendono miosi, vomito, ipotensione, collasso cardiovascolare, sedazione e coma, convulsioni e depressione respiratoria. Può anche verificarsi insufficienza respiratoria.

Il trattamento di supporto in caso di sovradosaggio prevede il mantenimento della pervietà delle vie aeree e della funzione cardiovascolare. Gli attacchi convulsivanti possono essere controllati con diazepam. La somministrazione di naloxone può aumentare il rischio di convulsioni. L'utilizzo di benzodiazepine (somministrazione endovenosa) può essere utile in pazienti con convulsioni.

Il tramadolo è eliminato dal siero mediante emodialisi o emofiltrazione in minima parte. Pertanto il trattamento di un sovradosaggio acuto di Traflash mediante emodialisi o emofiltrazione può di per sé non essere sufficiente.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

*Categoria farmacoterapeutica*

Analgesici, altri oppioidi. Codice ATC: N02AX02.

Il tramadolo è un analgesico ad azione centrale. Il tramadolo è un agonista puro non selettivo per i recettori oppioidi  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  con una maggiore attività nei confronti del recettore  $\mu$ . Altri meccanismi che possono contribuire al suo effetto analgesico comprendono l'inibizione della ricaptazione neuronale della noradrenalina e l'aumento del rilascio della serotonina.

Il tramadolo ha proprietà antitussive. A differenza della morfina, il tramadolo non deprime la respirazione su un ampio intervallo di dosi analgesiche. Gli effetti del tramadolo sul sistema cardiovascolare sono relativamente modesti. La potenza del tramadolo è compresa tra 1/10 e 1/6 di quella della morfina.

#### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

*Assorbimento*

Dopo somministrazione orale, il tramadolo è quasi completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta media è circa il 70% dopo la somministrazione di una singola dose e aumenta approssimativamente fino al 90% allo stato stazionario (steady-state).

Dopo somministrazione di una dose orale singola di tramadolo 100 mg in volontari sani, le concentrazioni plasmatiche sono rivelabili dopo circa 15-45 minuti con una  $C_{max}$  media di 280-308 ng/ml e un  $T_{max}$  di 1.6-2 ore.

I risultati di uno studio specifico comparativo tra le compresse orodispersibili e le capsule a rilascio immediato, hanno mostrato che la somministrazione di una dose singola di Traflash 50 mg in volontari sani produce una AUC media di  $1102 \pm 357$  ng/ml, una  $C_{max}$  media di  $141 \pm 39$  ng/ml, e un  $T_{max}$  medio di 1,5 ore. Questo dimostra la bioequivalenza nei confronti delle capsule da 50 mg a rilascio immediato (AUC  $1008 \pm 285$  ng/ml,  $C_{max}$   $139 \pm 37$  ng/ml,  $T_{max}$  1,5 ore).

*Distribuzione*

Il legame del tramadolo alle proteine plasmatiche è circa del 20% ed è indipendente dalla concentrazione plasmatica del farmaco all'interno del suo intervallo terapeutico.

Il tramadolo attraversa la barriera emato-encefalica e la barriera placentare. Nel latte materno sono state trovate tracce di tramadolo e del suo metabolita, l'O-desmetil-tramadolo (rispettivamente lo 0,1% e lo 0,02% della dose somministrata).

Il tramadolo ha un'elevata affinità tissutale e un volume di distribuzione apparente di 3-4 l/kg.

#### *Metabolismo*

Il tramadolo è metabolizzato dal citocromo P450 isoenzima CYP2D6. Subisce la biotrasformazione verso vari metaboliti prevalentemente attraverso la N- e la O-demetilazione. L'O-desmetil tramadolo sembra essere il metabolita farmacologicamente più attivo, essendo stata dimostrata la sua attività analgesica nei roditori. L'O-desmetil tramadolo è da 2 a 4 volte più attivo del tramadolo.

Poichè nell'uomo si evidenzia una percentuale maggiore di tramadolo immodificato escreto rispetto agli animali, è probabile che il contributo di questo metabolita all'attività analgesica sia minore negli uomini che negli animali. Nell'uomo la concentrazione plasmatica di questo metabolita è circa il 25% rispetto al tramadolo immodificato.

L'inibizione di uno o entrambi gli isoenzimi P450, il CYP3A4 e il CYP2D6 che sono coinvolti nel metabolismo del tramadolo, può influire sulla concentrazione plasmatica del tramadolo o del suo metabolita attivo. Gli effetti clinici di tali interazioni non sono noti.

#### *Eliminazione*

In volontari sani, l'emivita ( $t_{1/2\beta}$ ) è di circa  $6 \pm 1,5$  ore. Per l'O-desmetil-tramadolo, l'emivita  $t_{1/2\beta}$  (6 volontari sani) è di 7,9 ore (intervallo 5,4 – 9,6 ore).

Quando viene somministrato nell'uomo tramadolo marcato con  $C^{14}$ , circa il 90% è escreto per via renale e il rimanente 10% si ritrova nelle feci.

I dati di farmacocinetica del tramadolo mostrano una scarsa influenza dell'età dei volontari coinvolti fino a 75 anni. In volontari di età superiore ai 75 anni, l'emivita ( $t_{1/2\beta}$ ) dopo somministrazione orale era di  $7,0 \pm 1,6$  ore.

Poichè il tramadolo è eliminato sia per via metabolica che per via renale, l'emivita ( $t_{1/2\beta}$ ) può risultare prolungata in caso di insufficienza epatica o renale. Tuttavia, l'aumento del valore di  $t_{1/2\beta}$  è relativamente basso se almeno uno di questi due organi presenta una funzionalità normale. In pazienti con cirrosi epatica è stata determinata un'emivita di  $13,3 \pm 4,9$  ore; in pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina  $\leq 5$  ml/min) i valori erano di  $11,0 \pm 3,2$  ore.

#### *PK/PD*

Nell'ambito dell'intervallo terapeutico, il tramadolo ha un profilo farmacocinetico lineare.

La relazione tra PK/PD è dose-dipendente, ma varia all'interno di un ampio intervallo. Una concentrazione sierica di 100 – 300 ng/ml è generalmente efficace.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi di tossicità dopo dose singola e ripetuta (in roditori e cani), è stata necessaria un'esposizione al tramadolo 10 volte superiore rispetto all'uomo, prima di osservare tossicità a livello epatico.

I sintomi di tossicità da tramadolo sono quelli tipici degli oppioidi e comprendono agitazione, atassia, vomito, tremor, dispnea e convulsioni.

L'esposizione al tramadolo (> rispetto all'uomo), in studi condotti per l'intero arco di vita nei roditori non ha rivelato alcuna evidenza di carcinogenicità, e un insieme di tests di mutagenesi *in-vitro* e *in-vivo* è risultato negativo.



In studi condotti su animali (ratto e coniglio: la dose di tramadolo somministrata era stata sette volte più alta rispetto a quanto somministrato all'uomo) non hanno rivelato effetti teratogenici. Nei tests sono stati osservati minimi effetti embriotossici (ritardata ossificazione). Non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità o sullo sviluppo della prole.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Etilcellulosa, copovidone, silicio diossido, mannitolo (E421), crospovidone, aspartame (E951), aroma di menta, magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

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

Compresse in blister composto di due strati:

- complesso poliammide/alluminio/polivinilcloruro
- foglio di alluminio.

Confezioni: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Meda Pharma S.p.A., Viale Brenta 18- 20139 Milano.

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

10 compresse	AIC n. 036672018
20 compresse	AIC n. 036672020
28 compresse	AIC n. 036672032
30 compresse	AIC n. 036672044
40 compresse	AIC n. 036672057
50 compresse	AIC n. 036672069
56 compresse	AIC n. 036672071
60 compresse	AIC n. 036672083
100 compresse	AIC n. 036672095

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco