

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Melatonina Noxarem 3 mg compresse

Melatonina Noxarem 5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

3 mg: Ciascuna compressa contiene 3 mg di melatonina.

5 mg: Ciascuna compressa contiene 5 mg di melatonina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

3 mg: compressa bianca, rotonda, convessa, con logo 7, diametro di 7 mm.

5 mg: compressa bianca a forma di capsula con linea di incisione su un lato, dimensioni 10 mm x 5 mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Melatonina Noxarem è indicato negli adulti per il trattamento a breve termine del jet lag (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose standard è una compressa da 3 mg al giorno, da assumere all'ora locale di inizio del riposo notturno, a partire dall'arrivo nella destinazione e per un massimo di 4 giorni. È possibile assumere una compressa da 5 mg invece di quella da 3 mg all'ora locale di inizio del riposo notturno se la dose standard di 3 mg non fornisce un adeguato sollievo dai sintomi. La compressa da 5 mg non deve essere assunta in aggiunta a quella da 3 mg, ma una dose superiore può essere assunta nei giorni successivi. La dose massima giornaliera è di 5 mg una volta al giorno.

La dose che fornisce un adeguato sollievo dai sintomi deve essere assunta per il periodo di tempo più breve possibile. Dal momento che l'assunzione di melatonina a orari non adeguati potrebbe non avere alcun effetto o causare un effetto avverso sulla risincronizzazione successiva al jet lag, la melatonina non deve essere assunta prima delle 20.00 o dopo le 4.00 (ora locale nel luogo di destinazione).

##### *Anziani*

Dal momento che la farmacocinetica della melatonina esogena (a rilascio immediato) è generalmente simile nei giovani adulti e negli anziani, non vi sono raccomandazioni posologiche specifiche per gli anziani (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione renale*

L'esperienza relativa all'uso della melatonina nei pazienti con compromissione renale è limitata. Occorre procedere con cautela in caso di assunzione di melatonina da parte di pazienti con compromissione renale. La melatonina non è raccomandata per i pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### Compromissione epatica

Non ci sono dati empirici sull'uso della melatonina nei pazienti con compromissione epatica. Un numero limitato di dati suggerisce che la clearance plasmatica della melatonina si riduce significativamente nei pazienti con cirrosi. La melatonina non è raccomandata per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della melatonina nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite con un bicchiere d'acqua. Il consumo di cibo all'orario o in prossimità dell'orario di assunzione della melatonina non dovrebbe influire sull'efficacia o sulla sicurezza della melatonina; tuttavia, si raccomanda di non assumere cibo approssimativamente da 2 ore prima e fino a 2 ore dopo l'assunzione di melatonina (vedere paragrafo 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### Sonnolenza

La melatonina può provocare sonnolenza. Pertanto, il prodotto deve essere usato con cautela se gli effetti della sonnolenza potrebbero costituire un rischio per la sicurezza (vedere paragrafo 4.7).

### Malattie autoimmuni

Non esistono dati clinici sull'uso della melatonina nei soggetti con malattie autoimmuni. Pertanto, l'uso della melatonina non è raccomandato nei pazienti con malattie autoimmuni.

### Compromissione epatica e renale

I dati empirici sulla sicurezza e sull'efficacia dell'uso della melatonina nei pazienti con compromissione epatica o renale sono limitati. La melatonina non è raccomandata per i pazienti con compromissione epatica o compromissione renale grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Condizioni cardiovascolari

I dati sugli eventi avversi per la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca causati dalla melatonina in popolazioni con condizioni cardiovascolari e in trattamento concomitante con farmaci antipertensivi sono limitati. Non è chiaro se tali effetti avversi siano da attribuire alla stessa melatonina o a interazioni tra la melatonina e gli altri farmaci. L'uso della melatonina non è raccomandato nei pazienti con condizioni cardiovascolari e in trattamento concomitante con farmaci antipertensivi.

### Assunzione concomitante di anticoagulanti

Occorre procedere con cautela nel caso di assunzione concomitante di melatonina e farmaci anticoagulanti, inclusi warfarin e nuovi anticoagulanti ad azione diretta, poiché la melatonina può aumentare l'effetto di tali farmaci e provocare un aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

### Interazioni farmacocinetiche

- Il metabolismo della melatonina è mediato principalmente dagli enzimi correlati a CYP1A. Pertanto, è possibile che si verifichino interazioni tra la melatonina e altri principi attivi in virtù dell'effetto di questi ultimi sugli enzimi del CYP1A.

- Occorre procedere con cautela nel caso dei pazienti che assumono fluvoxamina, la quale provoca un aumento dei livelli di melatonina (fino a 17 volte l'AUC e 12 volte la C<sub>max</sub> sierica) inibendone il metabolismo da parte degli isoenzimi epatici CYP1A2 e CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). L'associazione tra queste sostanze deve essere evitata.
- Occorre procedere con cautela nel caso dei pazienti che assumono 5-metossipsoralene (5-MOP) o 8-metossipsoralene (8-MOP), i quali provocano un aumento dei livelli di melatonina inibendone il metabolismo.
- Il fumo di sigaretta può causare una riduzione dei livelli di melatonina attraverso l'induzione del CYP1A2.
- Occorre procedere con cautela nel caso dei pazienti che assumono cimetidina, in quanto questo agente provoca un aumento dei livelli di melatonina nel plasma inibendone il metabolismo da parte di CYP1A2.
- La caffeina aumenta le concentrazioni della melatonina, sia endogena che somministrata oralmente, in quanto inibisce il metabolismo della melatonina da parte di CYP1A2.
- Occorre procedere con cautela nel caso dei pazienti che assumono estrogeni (ad es. terapia contraccettiva o terapia ormonale sostitutiva), i quali provocano un aumento dei livelli di melatonina inibendone il metabolismo da parte di CYP1A1 e CYP1A2.
- Gli inibitori del CYP1A2 come i chinoloni possono determinare un' aumentata esposizione alla melatonina.
- Gli induttori del CYP1A2 come carbamazepina e rifampicina possono determinare ridotte concentrazioni plasmatiche di melatonina.
- Nella letteratura sono disponibili molti dati circa gli effetti degli agonisti/antagonisti adrenergici, degli agonisti/antagonisti oppiacei, degli antidepressivi, degli inibitori delle prostaglandine, delle benzodiazepine, del triptofano e dell'alcol sulla secrezione di melatonina endogena. Non è stato studiato se questi principi attivi interferiscano con gli effetti dinamici o cinetici della melatonina o viceversa.

#### Interazioni farmacodinamiche

- Il consumo di alcol in associazione con la melatonina va evitato, poiché l'alcol riduce l'efficacia della melatonina sul sonno. L'alcol può compromettere il sonno e potenzialmente peggiorare alcuni sintomi del jet lag (ad es. cefalea, affaticamento mattutino, ridotta concentrazione).
- La melatonina può potenziare le proprietà sedative delle benzodiazepine e degli ipnotici non benzodiazepinici quali zaleplon, zolpidem e zopiclone. In uno studio clinico, è emersa una chiara evidenza di interazione farmacodinamica transitoria tra la melatonina e zolpidem un'ora dopo la loro somministrazione concomitante. La somministrazione concomitante si è tradotta in una maggiore riduzione dell'attenzione, della memoria e della coordinazione rispetto alla somministrazione del solo zolpidem.
- In altri studi, la melatonina è stata somministrata in associazione con tioridazina e imipramina, principi attivi che agiscono sul sistema nervoso centrale. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative in nessuno dei casi. Tuttavia, la somministrazione concomitante della melatonina ha comportato un più accentuato senso di tranquillità e una maggiore difficoltà a svolgere attività rispetto alla sola imipramina, e una maggiore sensazione di stordimento rispetto alla sola tioridazina.
- Occorre procedere con cautela nel caso dei pazienti che assumono nifedipina, poiché l'assunzione concomitante di melatonina e nifedipina può causare un aumento della pressione sanguigna.
- L'assunzione concomitante di melatonina e warfarin può potenziare l'azione anticoagulante del warfarin. In caso di utilizzo concomitante, è necessario tenere sotto controllo l'INR. Inoltre, la melatonina può potenziare l'effetto degli anticoagulanti ad azione diretta (es. dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Per la melatonina non sono disponibili dati clinici sulle gravidanze esposte. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). La melatonina esogena attraversa facilmente la placenta umana. A causa

della mancanza di dati clinici, non si raccomanda l'uso del medicinale in donne in gravidanza o che intendono intraprendere una gravidanza.

#### Allattamento

La melatonina endogena è stata identificata nel latte materno umano, quindi probabilmente la melatonina esogena è escreta nel latte materno. Esistono dati relativi a modelli animali, tra cui roditori, ovini, bovini e primati, che evidenziano il passaggio della melatonina dalla madre al feto attraverso la placenta o il latte. Pertanto, la melatonina non deve essere usata durante l'allattamento.

#### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sui possibili effetti avversi dell'uso a breve termine della melatonina sulla fertilità umana.

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

Melatonina Noxarem altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. La melatonina può causare sonnolenza e compromettere lo stato di attenzione per ore; pertanto, il prodotto deve essere usato con cautela se gli effetti della sonnolenza potrebbero costituire un rischio per la sicurezza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti avversi segnalati più frequentemente quando si assume la melatonina a breve termine per il trattamento del jet lag sono sonnolenza, cefalea e capogiri/disorientamento. Sonnolenza, cefalea, capogiri e nausea sono anche gli effetti avversi segnalati più frequentemente quando le dosi cliniche tipiche di melatonina sono state assunte per periodi di tempo pari a diversi giorni o settimane da parte di persone e pazienti sani.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse alla melatonina in generale sono state segnalate negli studi clinici o nelle segnalazioni spontanee di casi.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b> | <b>Molto comune</b><br>( $\geq 1/10$ ) | <b>Comune</b><br>( $\geq 1/100$ ,<br><1/10) | <b>Non comune</b><br>( $\geq 1/1.000$ ,<br><1/100) | <b>Raro</b><br>( $\geq 1/10.000$ ,<br><1/1.000) | <b>Non nota:</b><br>(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|---|--|---|--|---|--|
| Infezioni ed infestazioni                   |  |   |  | herpes zoster                                   |  |
| Patologie del sistema emolinfopoietico      |  |   |  | leucopenia, trombocitopenia                     |  |
| Disturbi del sistema immunitario            |  |   |  |   | reazione di ipersensibilità  |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione |  |   |  | ipertrigliceridemia, ipocalcemia, iponatriemia  |  |

|   |  |  |   |  |  |
|---|--|--|---|--|--|
| Disturbi psichiatrici                   |  |  | irritabilità, nervosismo, irrequietezza, insonnia, sogni anomali, incubi, ansia | alterazioni dell'umore, aggressività, agitazione, crisi di pianto, sintomi di stress, disorientamento, risveglio precoce al mattino, aumento della libido, umore depresso, depressione |  |
| Patologie del sistema nervoso           |  |  | emicrania, cefalea, letargia, iperattività psicomotoria, capogiri, sonnolenza   | sincope, deficit di memoria, disturbi dell'attenzione, stato onirico, sindrome delle gambe senza riposo, sonno di qualità scadente, parestesie   |  |
| Patologie dell'occhio                   |  |  |   | ridotta acuità visiva, visione offuscata, aumento della lacrimazione   |  |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto |  |  |   | vertigine posizionale, vertigini   |  |
| Patologie cardiache                     |  |  |   | angina pectoris, palpitazioni  |  |
| Patologie vascolari                     |  |  | ipertensione  | vampate di calore  |  |

|   |  |  |  |  |   |
|---|--|--|--|--|---|
| Patologie gastrointestinali                                       |  |  | dolore addominale, dolore nella parte superiore dell'addome, dispepsia, ulcerazioni della bocca, bocca secca, nausea | malattia da reflusso gastroesofageo, disturbi gastrointestinali, vescicazione della mucosa orale, ulcerazione della lingua, disordini gastrointestinali, vomito, rumori addominali anormali, flatulenza, ipersecrezione salivare, alitosi, disagio addominale, disturbi gastrici, gastrite |   |
| Patologie epatobiliari  |  |  | iperbilirubinemia  |  |   |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                   |  |  | dermatite, sudorazione notturna, prurito, eruzione cutanea, prurito generalizzato, secchezza cutanea                 | eczema, eritema, dermatite alle mani, psoriasi, eruzione cutanea generalizzata, esantema pruriginoso, disturbi a carico delle unghie   | angioedema, edema della bocca, edema della lingua |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo |  |  | dolori alle estremità  | artrite, spasmi muscolari, dolore al collo, crampi notturni  |   |
| Patologie renali e urinarie                                       |  |  | glicosuria, proteinuria  | poliuria, ematuria, nicturia   |   |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella             |  |  | sintomi di menopausa   | priapismo, prostatite  | galattorrea                                       |

|  |  |  |   |   |  |
|--|--|--|---|---|--|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione |  |  | astenia, dolore al torace   | affaticamento, dolore, sete   |  |
| Esami diagnostici  |  |  | anomalie dei test di funzionalità del fegato, aumento del peso corporeo | aumento degli enzimi epatici, anomalie degli elettroliti nel sangue, anomalie dei test di laboratorio |  |

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Nella letteratura sono stati riportati casi di somministrazione di dosi quotidiane pari a fino 300 mg di melatonina senza reazioni avverse clinicamente significative.

In caso di sovradosaggio è probabile che si verifichi sonnolenza. La clearance del principio attivo si verifica entro 12 ore dall'ingestione. Non è necessario alcun trattamento particolare.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, agonisti dei recettori della melatonina, codice ATC: N05CH01

La melatonina è un ormone naturalmente presente nell'organismo, prodotto dalla ghiandola pineale e strutturalmente correlato alla serotonina. Da un punto di vista fisiologico, la secrezione di melatonina aumenta poco dopo l'esordio del buio, raggiunge il picco tra le 2 e le 4 del mattino e diminuisce nella seconda metà della notte. La melatonina è associata al controllo dei ritmi circadiani e alla sincronizzazione al ciclo luce-buio. È associata anche a un effetto ipnotico e a un' aumentata propensione al sonno. Se somministrata prima o dopo il picco notturno di secrezione della melatonina, la melatonina può rispettivamente anticipare o ritardare la ritmicità circadiana della secrezione di melatonina.

#### Meccanismo d'azione

Si ritiene che l'attività della melatonina a livello dei recettori MT1, MT2 e MT3 contribuisca alle sue proprietà di promozione del sonno, in quanto tali recettori (soprattutto MT1 e MT2) partecipano alla regolazione dei ritmi circadiani e del sonno.

#### Efficacia e sicurezza clinica

I sintomi tipici del jet lag sono disturbi del sonno e stanchezza e affaticamento diurni, sebbene possano verificarsi anche lieve deterioramento cognitivo, irritabilità e disturbi gastrointestinali. Il jet lag è tanto peggiore quanto più numerosi sono i fusi orari attraversati, e generalmente è più forte a seguito degli spostamenti a est, poiché solitamente risulta più difficile anticipare il ritmo circadiano (l'orologio biologico) piuttosto che ritardarlo, come imposto dagli spostamenti verso ovest.

Le reazioni avverse riportate negli studi sul jet lag con dosi di melatonina comprese tra 0,5 e 8 mg sono state generalmente lievi e spesso difficili da distinguere dai sintomi del jet lag.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della melatonina nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

L'assorbimento della melatonina assunta per via orale è completo negli adulti.

La biodisponibilità è nell'ordine del 15%. Vi è un significativo effetto di primo passaggio, con un metabolismo di primo passaggio stimato dell'80-90%. Solitamente il valore  $T_{max}$  si raggiunge all'incirca 50 minuti (intervallo normale tra 15 e 90 minuti) dopo la somministrazione.

I dati sull'effetto del consumo di cibo all'orario o in prossimità dell'orario di assunzione della melatonina sono limitati. Sembra che il cibo abbia un effetto trascurabile sul valore di  $T_{max}$  della melatonina a rilascio immediato, ma aumenti notevolmente la variabilità della  $C_{max}$ . Ciò non dovrebbe influire sull'efficacia o sulla sicurezza della melatonina; tuttavia, si raccomanda di non assumere cibo approssimativamente da 2 ore prima e fino a 2 ore dopo l'assunzione di melatonina.

La melatonina attraversa facilmente la placenta. Il livello di melatonina nel sangue del cordone ombelicale nei bambini nati a termine è correlato ed è solo leggermente inferiore (del 15-35% circa) a quello delle loro madri dopo l'assunzione di una dose da 3 mg.

#### Distribuzione

*In vitro* il legame della melatonina con le proteine plasmatiche è circa del 60%. La melatonina si lega principalmente all'albumina, e in secondo luogo alla alfa 1-glicoproteina acida; il legame alle altre proteine plasmatiche è limitato. La melatonina viene distribuita rapidamente dal plasma verso la maggior parte dei tessuti e degli organi e in uscita da essi, e attraversa facilmente la barriera ematoencefalica.

#### Biotrasformazione

La melatonina viene metabolizzata principalmente dal fegato. Dati sperimentali suggeriscono che il CYP1A1 e il CYP1A2 del sistema isoenzimatico del citocromo P450 siano i principali responsabili del metabolismo della melatonina, mentre CYP2C19 riveste un'importanza minore. Il metabolita principale è 6-sulfatossimelatonina, che è inattiva. Il metabolismo è molto rapido e i livelli dei metaboliti aumentano entro pochi minuti.

#### Eliminazione

I metaboliti sono escreti attraverso i reni. L'80% viene eliminato sotto forma di 6-sulfatossimelatonina.

L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è di circa 45 minuti.

Esistono grandi differenze nella farmacocinetica della melatonina tra un individuo e l'altro.

#### Linearità

La cinetica della melatonina orale è lineare nell'intervallo 0,1-8 mg.

#### Sesso

Un numero limitato di dati suggerisce che i valori di  $C_{max}$  e AUC a seguito dell'ingestione di melatonina a rilascio immediato potrebbero essere più elevati (circa il doppio) nelle donne rispetto agli uomini, ma anche che le differenze tra i sessi siano meno accentuate delle variazioni tra soggetti diversi dello stesso sesso, in particolare nel caso delle donne, nelle quali la  $C_{max}$  sembra variare in misura diversa. L'emivita plasmatica non sembra variare significativamente tra uomini e donne.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*



Il metabolismo della melatonina si riduce con l'età. La concentrazione plasmatica notturna di melatonina endogena è più bassa negli anziani piuttosto che nei giovani adulti. I dati in numero limitato sui valori plasmatici/sierici di  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) e AUC a seguito dell'ingestione di melatonina a rilascio immediato non evidenziano differenze significative tra giovani adulti e anziani in generale, sebbene l'intervallo di valori (variabilità interindividuale) per ciascun parametro (specialmente  $T_{max}$  e AUC) tende a essere maggiore negli anziani.

#### *Compromissione renale*

I dati pubblicati indicano che non si verifica accumulo di melatonina dopo somministrazioni ripetute nei pazienti stabilmente in emodialisi. Dal momento che la melatonina viene escretata principalmente sotto forma di metaboliti nell'urina, si prevede che i livelli sierici/plasmatici di metaboliti della melatonina aumentino nei pazienti con compromissione renale più avanzata.

#### *Compromissione epatica*

I dati in numero limitato indicano che la concentrazione sierica/plasmatica diurna di melatonina endogena è notevolmente più elevata nei pazienti con cirrosi, probabilmente a causa di una riduzione della clearance della melatonina. In uno studio, il valore  $t_{1/2}$  sierico nei pazienti con cirrosi è risultato pari al doppio del valore riscontrato nei controlli. Dal momento che il fegato rappresenta la sede principale del metabolismo della melatonina, si prevede che la compromissione epatica causi un aumento dell'esposizione alla melatonina esogena.

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi singole e ripetute, mutagenicità, genotossicità e potenziale cancerogeno. Sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Dopo la somministrazione intraperitoneale di una singola dose elevata di melatonina a femmine gravide di topo, il peso e la lunghezza del feto tendevano a essere inferiori, possibilmente a causa della tossicità materna. Dopo l'esposizione alla melatonina durante la gravidanza e dopo il parto, nella prole maschile e femminile di ratto e scoiattolo terriero è stata riscontrata una ritardata maturazione sessuale. Tali dati indicano che la melatonina esogena attraversa la placenta e viene secreta nel latte, e pertanto può influenzare l'ontogenesi e l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Poiché il ratto e lo scoiattolo terriero sono animali a ciclo riproduttivo stagionale, le implicazioni di tali riscontri nell'uomo non sono certe.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Calcio idrogeno fosfato biidrato  
Cellulosa microcristallina  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra  
Amido pregelatinizzato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Blister: 3 anni per le compresse da 3 mg, 4 anni per le compresse da 5 mg  
Contenitore per compresse: 4 anni

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

10, 30 e 50 compresse in blister (PVC/Al).

10, 30 e 50 compresse in un contenitore per compresse (contenitore in plastica HD-PE e chiusura in plastica LD-PE).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

Vemedica Manufacturing B.V.

Verrijn Stuartweg 60

1112 AX Diemen

Paesi Bassi

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

3 Mg Compresse:

10 Compresse In Blister Pvc/Al A.I.C. n. 049103017

30 Compresse In Blister Pvc/Al A.I.C. n. 049103029

50 Compresse In Blister Pvc/Al A.I.C. n. 049103031

10 Compresse In Contenitore Hdpe A.I.C. n. 049103043

30 Compresse In Contenitore Hdpe A.I.C. n. 049103056

50 Compresse In Contenitore Hdpe A.I.C. n. 049103068

5 Mg Compresse:

10 Compresse In Blister Pvc/Al A.I.C. n. 049103070

30 Compresse In Blister Pvc/Al A.I.C. n. 049103082

50 Compresse In Blister Pvc/Al A.I.C. n. 049103094

10 Compresse In Contenitore Hdpe A.I.C. n. 049103106

30 Compresse In Contenitore Hdpe A.I.C. n.049103118

50 Compresse In Contenitore Hdpe A.I.C. n. 049103120

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

Data della prima autorizzazione:

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