

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nuperal 10mg/10mg capsule rigide a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene:

Doxilamina succinato..... 10 mg

Piridossina cloridrato..... 10 mg

Eccipiente con effetti noti: Saccarosio (79,5 mg a capsula).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio modificato.

Capsula verde, dimensione 3, contenente due tipi di pellet a rilascio modificato, uno per ciascun ingrediente attivo: uno contenente piridossina cloridrato e l'altro doxilamina succinato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nuperal è indicato per il trattamento sintomatico di nausea e vomito in gravidanza (NVP) negli adulti che non rispondono a una gestione conservativa.

Limiti di impiego: La combinazione di doxilamina/piridossina non è stata studiata in caso di iperemesi gravidica (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è:

Se la nausea si presenta al mattino, assumere 2 capsule prima di coricarsi. Se tale dose consente di controllare i sintomi il giorno successivo, continuare ad assumere due capsule al giorno prima di coricarsi. Se la nausea persiste nel corso della giornata, assumere 1 capsula al mattino e un'altra nel pomeriggio.

La dose massima raccomandata è di 4 capsule (una al mattino, un'altra nel pomeriggio e due prima di coricarsi) al giorno.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

La doxilamina viene metabolizzata dal fegato e per questo motivo la dose deve essere regolata in base al grado di compromissione epatica.

Non sono disponibili dati sulle differenze nella farmacocinetica della combinazione di doxilamina succinato e piridossina cloridrato nei pazienti affetti da compromissione epatica.

Danno renale

Si raccomanda la riduzione della dose di questo farmaco nei pazienti affetti da insufficienza renale in quanto potrebbe prodursi un accumulo di metaboliti.

Non sono disponibili dati sulle differenze nella farmacocinetica della combinazione di doxilamina succinato e piridossina cloridrato nei pazienti affetti da danno renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di doxilamina/piridossina nei soggetti di età inferiore ai 18 anni non è stata ancora definita.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le capsule devono essere assunte a stomaco vuoto.

Le capsule devono essere ingerite intere con acqua, senza masticarle.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Reazioni di ipersensibilità a qualsiasi altro antistaminico derivato dell'etanolamina.
- Uso concomitante con inibitori della monoamino ossidasi (MAO) dato che gli effetti avversi di Nuperal sul sistema nervoso centrale vengono intensificati e prolungati.
- Attacchi di asma (fare riferimento alla sezione 4.4).
- Glaucoma ad angolo stretto.
- Ulcera peptica stenosante.
- Ostruzione piloroduodenale.
- Ostruzione del collo vescicale.
- Uso concomitante con inibitori potenti degli isoenzimi CYP450.
- Porfiria

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Deve essere valutata la sostenibilità del trattamento nei pazienti che presentano le seguenti condizioni:

- Aumento della pressione intraoculare, ostruzione urinaria, disfunzione della tiroide, alterazioni cardiovascolari e ipertensione in quanto gli effetti anticolinergici di questo prodotto farmaceutico possono aggravare tali condizioni.
- Asma o altri disturbi respiratori come bronchite cronica ed enfisema polmonare. È stato dimostrato che gli antistaminici riducono il volume delle secrezioni bronchiali e ne aumentano la viscosità, rendendo più difficile l'espettorazione bronchiale. Ciò può causare ostruzione respiratoria, che potrebbe peggiorare tali condizioni. Risulta quindi necessario porre particolare attenzione con questi pazienti.

- Compromissione epatica e/o renale: Non sono disponibili dati relativi a pazienti affetti da compromissione epatica e/o renale in termini di combinazione di doxilamina/piridossina, occorre tuttavia considerare che la doxilamina viene metabolizzata dal fegato; quindi la dose deve essere adeguata in base al livello di compromissione epatica. Inoltre, la riduzione della dose di questo farmaco nei pazienti affetti da danno renale in quanto potrebbe prodursi un accumulo di metaboliti.
- Reazioni per fotosensibilità: Anche se non è stato rilevato con la doxilamina, è stata osservata una maggiore sensibilità cutanea alla luce solare - con fotodermatite - con l'assunzione di alcuni antistaminici; si consiglia quindi di evitare bagni di sole durante il trattamento.
- Farmaci ototossici: Antistaminici sedativi della classe dell'etanolamina come la doxilamina potrebbero mascherare i segni di danni causati da farmaci ototossici come aminoglicosidi antibatterici, carboplatino, cisplatino, cloroquina ed eritromicina, solo per citarne alcuni.
- Fare attenzione nel caso di pazienti epilettici in quanto gli antistaminici sono stati talvolta associati a reazioni di ipereccitabilità con effetto paradosso, anche in dosi terapeutiche.
- A causa della riduzione della sudorazione causata dagli effetti anticolinergici, gli antistaminici possono aggravare i sintomi di disidratazione e i colpi di calore.
- Adottare particolari precauzioni nei pazienti con sindrome del QT lungo in quanto vari antistaminici possono prolungare l'intervallo QT citato, anche se questo effetto non è stato osservato specificamente con la doxilamina.
- Ipotassiemia o altro squilibrio elettrolitico.
- Si raccomanda il trattamento precoce dei sintomi collegati alle nausea mattutine tipiche della gravidanza onde evitare la progressione all'iperemesi gravidica. Porre particolare attenzione in caso di pazienti affette da iperemesi gravidica in quanto questa combinazione non è stata studiata in tali casi (fare riferimento alla sezione 4.1).

Interferenza con test allergici cutanei

Gli antistaminici possono sopprimere la risposta istaminica cutanea agli estratti di allergeni e la loro somministrazione deve essere interrotta alcuni giorni prima di effettuare i test cutanei.

Avvertenze sugli eccipienti

Il presente farmaco contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di sucralosio non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Nuperal.

Per gli antistaminici della classe dell'etanolamina sono note interazioni con i seguenti prodotti medicinali:

- Agenti anticolinergici (antidepressivi triciclici, MAOI, neurolettici): possono potenziare la tossicità a causa dell'aggiunta dei loro effetti anticolinergici.
- Sedativi (barbiturici, agenti antipsicotici, analgesici oppioidi): possono potenziare l'azione ipnotica.
- Farmaci antipertensivi con effetto sedativo sul sistema nervoso centrale (soprattutto alfa-metildopa) in quanto possono potenziare l'effetto sedativo se somministrati insieme agli antistaminici.
- Alcol: in alcuni studi è stata rilevata una maggiore tossicità, con capacità intellettiva e psicomotoria alterata. Il meccanismo non è stato definito.
- Farmaci ototossici: Antistaminici sedativi della classe dell'etanolamina come la doxilamina potrebbero mascherare i segni di danni causati da farmaci ototossici come aminoglicosidi antibatterici,
- Farmaci con effetto fotosensibilizzante: L'uso concomitante di antistaminici con altri farmaci fotosensibilizzanti come amiodarone, chinidina, imipramina, doxepina, amitriptilina, griseofulvina, clorfenamina, piroxicam, furosemide, captopril - per fare alcuni esempi - può causare effetti fotosensibilizzanti aggiuntivi.
- Dato che vari agenti antistaminici possono prolungare l'intervallo QT, nonostante tale effetto non sia stato osservato con la doxilamina, evitare l'uso concomitante di farmaci che prolungano l'intervallo (ad es. farmaci antiaritmici, alcuni antibiotici, alcuni antimalarici, alcuni antistaminici, alcuni farmaci antilipemici o alcuni agenti neurolettici).
- Evitare l'uso concomitante degli inibitori del citocromo P450 (ad es. derivati azolici o dei macrolidi).
- Evitare l'uso concomitante di farmaci che causano squilibri elettrolitici come ipopotassiemia o ipomagnesemia (ad es. alcuni diuretici).

Le interazioni con la piridossina sono note con i seguenti farmaci:

- Riducono l'effetto di levodopa anche se ciò non si verifica in caso di co-somministrazione con un inibitore della dopa decarbossilasi.
- E' stata descritta una riduzione nei livelli di plasma di alcuni antiepilettici come fenobarbital e fenitoina.
- Alcuni farmaci come idroxizina, isoniazide o penicillamina possono interferire con la piridossina e aumentare la richiesta di vitamina B6.

Gli effetti anticolinergici della doxilamina, un componente di questo farmaco, possono portare a falsi negativi nei test cutanei di ipersensibilità con gli estratti di antigeni. Si raccomanda di interrompere il trattamento alcuni giorni prima di iniziare il test.

E' stato studiato l'effetto degli alimenti sulla biodisponibilità della doxilamina e della piridossina. I parametri AUC e Cmax della doxilamina mostrano l'assenza di effetti degli alimenti sulla biodisponibilità; emerge solo un ritardo in Tmax. Il ritardo di azione del farmaco può risultare prolungato se le capsule vengono assunte insieme ad alimenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sono stati eseguiti numerosi studi epidemiologici, i quali indicano che la combinazione fissa di doxilamina succinato 10 mg/piridossina cloridrato 10 mg non provoca effetti avversi sullo sviluppo gestazionale o sulla salute del feto o del neonato. I dati epidemiologici sulla possibile associazione con malformazioni congenite sono raccolti in due meta-analisi. La prima ha prodotto un OR per difetti congeniti di 1,01 (95% CI: 0,66-1,55) e il secondo un OR di 0,95 (95% CI: 0,88-1,04). Quindi entrambi giungono alla conclusione che la combinazione fissa di doxilamina succinato 10 mg/piridossina cloridrato 10 mg non è associata a un tasso più elevato

di malformazioni. Di conseguenza Nuperal può essere utilizzato in sicurezza durante la gravidanza, ove risulti indicato.

Studi sugli animali non hanno indicato una tossicità riproduttiva rilevante (fare riferimento alla sezione 5.3).

Allattamento

I dati psico-chimici suggeriscono l'escrezione di doxilamina succinato nel latte materno. Dato che i neonati possono essere più sensibili agli effetti degli antistaminici e a irritabilità e ipereccitabilità con effetto paradossale, il rischio per il neonato che assume il latte materno non può essere escluso. La doxilamina è quindi controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

I dati sulle gravidanze esposte non indicano effetti avversi della piridossina in dosi terapeutiche sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato, né durante l'allattamento.

Interrompere l'allattamento durante il trattamento con Nausefe.

Fertilità

Uno studio eseguito somministrando per via orale dosi elevate di doxilamina nei ratti ha mostrato che questo composto non produce eventi avversi sulla fertilità in dosi fino a 24 volte superiori a quella massima raccomandata per l'uomo (vedere paragrafo 5.3).

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

Nuperal compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Questo farmaco può causare sonnolenza e visione annebbiata soprattutto nei primi giorni di trattamento. Quindi i pazienti dovranno evitare lo svolgimento di attività che richiedano completa prontezza mentale come guidare o usare macchinari pesanti.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse associate all'uso della combinazione di doxilamina/piridossina sono comparabili a quelle che si verificano con gli antistaminici sedativi come unico ingrediente attivo.

Come tutti i farmaci, questo prodotto può avere effetti collaterali.

Le reazioni avverse più frequenti comprendono sonnolenza ed effetti anticolinergici (1%-9%) come secchezza delle fauci, costipazione, ritenzione urinaria, aumento della secrezione bronchiale e visione appannata annebbiata.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse rilevate nell'esperienza successiva all'immissione sul mercato del prodotto sono elencate in ordine discendente all'interno di ogni frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Molto raro ($< 1/10.000$, comprese segnalazioni isolate)

Comune:

Patologie del sistema nervoso: sonnolenza.

Patologie gastrointestinali: bocca secca, costipazione.

Patologie dell'occhio: visione annebbiata.

Patologie renali e urinarie: ritenzione urinaria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: aumento della secrezione bronchiale.

Non comune:

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: astenia, edema periferico.

Patologie vascolari: ipotensione ortostatica.

Patologie gastrointestinali: nausea, vomito, diarrea.

Patologie del sistema nervoso: stato confusionale.

Patologie dell'orecchio e del labirinto: tinnito.

Patologie dell'occhio: diplopia, glaucoma.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash, reazioni di fotosensibilità.

Raro:

Patologie del sistema emolinfopoietico: anemia emolitica.

Patologie del sistema nervoso: tremore, convulsioni, agitazione.

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

Patologie cardiache: tachicardia

Patologie dell'orecchio e del labirinto: vertigini

Effetti respiratori: dispnea

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Per la doxilamina sono stati descritti fenomeni di overdose in intervalli di 250–1000 mg/giorno. I sintomi di overdose con gli antistaminici comprendono eccitazione con agitazione, allucinazioni, atassia, perdita di coordinazione motoria e convulsioni. Queste ultime si verificano in modo intermittente. I sintomi prodromici possono comprendere tremore e movimenti atetotici. Pupille fisse e dilatate, arrossamento tegumentario (al viso) e iperemia sono i segni che più comunemente indicano un'intossicazione da atropina. La fase terminale è accompagnata da coma, aggravato da collasso cardiocircolatorio. La morte può verificarsi in un periodo di tempo compreso tra 2 e 98 ore. Talvolta la depressione e il coma possono precedere un fase di eccitazione e convulsioni.

In presenza di overdose di doxilamina è stata rilevata anche rhabdomiolisi.

Considerando che Nuperal è una formulazione a rilascio prolungato, i segni e i sintomi di intossicazione potrebbero non essere immediatamente visibili.

La piridossina è associata a effetti avversi solo nel caso di uso a lungo termine in dosi elevate. Nei pazienti cui sono state somministrate dosi elevate di piridossina (da 2 a 6 g al giorno) per un periodo compreso tra 2 e 40 mesi è stata riscontrata una neuropatia grave.

Il trattamento comprende lavaggio gastrico, emetici, antidoto universale, stimolanti respiratori, agenti colinergici somministrati per via parenterale come betanecolo, ove applicabile.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antistaminici per uso sistemico, codice ATC: R06AA59

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

La doxilamina è un derivato dell'etanolamina, un antistaminico di prima generazione che blocca in modo competitivo, reversibile e non specifico i recettori H1. È anche un antagonista non specifico che può bloccare altri recettori come i recettori muscarinici centrali o periferici.

L'azione antiemetica della doxilamina è anche associata al blocco dei recettori H1 e colinergici centrali, nonostante il meccanismo di azione sia sconosciuto

La piridossina è un fattore vitaminico idrosolubile (vitamina B6) la cui forma attiva è il piridossale-5'-fosfato. Agisce come co-fattore enzimatico in numerose reazioni biochimiche coinvolte nella scomposizione digestiva delle proteine e degli aminoacidi e, in misura minore, dei lipidi e dei carboidrati. La piridossina è coinvolta anche nel metabolismo degli acidi grassi non saturi (conversione di acido linoleico in acido arachidonico). E' un coenzima per transaminasi e decarbossilasi e consente la conversione del triptofano in acido nicotinico.

Efficacia e sicurezza clinica

L'esperienza clinica con la combinazione di doxilamina e piridossina è ampiamente documentata in letteratura. Vari studi controllati con placebo, in doppio cieco e studi in aperto dimostrano l'efficacia e la sicurezza della combinazione di principi attivi per il trattamento sintomatico di nausea e vomito in gravidanza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le sostanze attive vengono integrate in microgranuli rivestiti con una membrana dializzante che rilascia le sostanze attive dopo un determinato periodo di tempo. Quindi la comparsa degli effetti farmacologici è ritardata e Cmax viene raggiunta dopo circa 6-7 ore dall'ingestione a digiuno per la doxilamina e dopo circa 4 ore per la piridossina.

Assorbimento

La doxilamina viene assorbita attraverso il tratto gastrointestinale. Le concentrazioni di picco vengono raggiunte dopo 6-7 ore dalla somministrazione orale a digiuno e l'attività terapeutica risulta estesa per un periodo di 4-6 ore.

La piridossina viene rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale, principalmente nel digiuno. L'assorbimento non varia con l'età, ma subisce alterazioni nel caso di pazienti alcolizzati.

Uno studio realizzato per identificare l'effetto degli alimenti ha mostrato che l'azione di Nuperal può essere ritardata e l'assorbimento può risultare ridotto qualora le capsule vengano assunte ai pasti.

Distribuzione

La distribuzione generale della doxilamina avviene rapidamente. Il legame alle proteine del plasma è ridotto rispetto ad altri antistaminici, con valori di legame dell'albumina umana del 24%. La doxilamina è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica.

Il principale metabolita attivo della piridossina (piridossale-5'-fosfato) viene rilasciato nel sangue, dove si lega saldamente alle proteine del plasma.

Biotrasformazione o metabolismo

La doxilamina viene biotrasformata nel fegato attraverso la N-dealchilazione ai suoi principali metaboliti, - N-desmetildoxilamina e N,N-didesmetildoxilamina - escreti dai reni.

La piridossina viene metabolizzata principalmente nel fegato tramite fosforilazione.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della doxilamina è di circa 10 ore. I suoi metaboliti principali (N-desmetildoxilamina e N,N-didesmetildoxilamina) vengono escreti nell'urina.

L'emivita di eliminazione della piridossina, somministrata in una dose di 20 mg a digiuno, è di 1,90 ore mentre per i metaboliti principali è 454,71 ore per il piridossale-5'-fosfato e 118,56 ore per il piridossale. In termini di concentrazioni relative di siero, non viene raggiunta una situazione stabile durante le 6-8 settimane in cui solitamente durano nausea e vomito in gravidanza, a meno che non si proceda alla somministrazione di dosi di carico di vitamina B6. Il principale metabolita della piridossina, l'acido 4-piridossico, è inattivo e viene secreto nell'urina.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Uno studio ha esaminato gli effetti farmacocinetici della doxilamina in 12 donne volontarie sane cui è stata somministrata una dose orale di 2 capsule (20 mg di doxilamina succinato () e 20 mg di piridossina cloridrato) - a digiuno e a stomaco pieno. I parametri farmacocinetici medi (\pm SD) sono stati:

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)
R-doxilamina	47,30 \pm 6,25	6,58 \pm 1,52	10,84 \pm 2,65
S-doxilamina	43,78 \pm 5,64	6,50 \pm 1,37	12,33 \pm 2,02
Piridossale-5'-fosfato	64,99 \pm 45,17	50,42 \pm 99,46	454,71 \pm 663,56
Piridossale	35,85 \pm 9,51	4,94 \pm 1,04	118,56 \pm 51,88
Piridossina	15,80 \pm 2,96	3,89 \pm 0,98	1,90 \pm 1,38
Principali parametri farmacocinetici di NUPERAL a digiuno			
	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)
R-doxilamina	44,89 \pm 5,90	11,28 \pm 2,50	10,98 \pm 2,44
S-doxilamina	42,07 \pm 3,54	11,28 \pm 2,50	12,19 \pm 2,09
Piridossale-5'-fosfato	61,81 \pm 25,97	83,13 \pm 134,93	191,75 \pm 199,72
Piridossale	31,72 \pm 9,71	5,83 \pm 1,44	106,00 \pm 69,27
Piridossina	11,87 \pm 5,34	4,79 \pm 2,48	3,34 \pm 1,50
Principali parametri farmacocinetici di NUPERAL a stomaco pieno			

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono disponibili studi sulla tossicità per somministrazione ripetuta con la combinazione doxilamina/piridossina.

Per quanto riguarda la piridossina, gli effetti riscontrati dopo la somministrazione orale, sottocutanea ed endovenosa ripetuta su ratti e cani in dosi di 40 volte superiori a quelle massime raccomandate per l'uomo (MRHD) basata su mg/m², sono stati principalmente di tipo neurologico come atassia, debolezza muscolare, mancanza di coordinazione, ipotonia, flessione degli arti anteriori e anomalie propriocettive. Nei cani questi effetti sono stati accompagnati da lesioni al sistema nervoso (perdita di mielina e assoni nei funicoli dorsali e nelle radici dorsali nonché lesioni degenerative nel funicolo dorsale, nella fibra del nervo trigemino e nei tratti spinali dei nervi trigemini).

La doxilamina ha provocato danni epatici nei roditori in dosi 10 volte superiori a quelle raccomandate per l'uomo.

Non sono stati eseguiti studi di genotossicità o cancerogenicità con la piridossina o con la combinazione di piridossina e doxilamina.

Gli studi di genotossicità con la doxilamina non indicano un rischio genotossico per l'uomo.

Negli studi di cancerogenicità la doxilamina ha causato tumori epatici nei topi e nei ratti, e tumori alla tiroide nei topi. L'induzione dell'enzima CYP450 e la glucuronizzazione della tiroxina, con la conseguente riduzione dei livelli di tiroxina nel siero e l'aumento degli ormoni che stimolano la tiroide, sono i meccanismi più probabili soggiacenti l'induzione di questi tumori negli animali. Tali meccanismi non sono considerati rilevanti per l'uomo.

Non sono stati realizzati studi sulla fertilità negli animali con la piridossina. La piridossina non mostra segni di tossicità riproduttiva negli studi sullo sviluppo embrionico nei ratti con dosi orali fino a 200 volte superiori a quelle raccomandate per l'uomo.

La doxilamina non ha mostrato effetti sulla fertilità dei ratti maschi e femmine in dosi 24 volte superiori a quelle raccomandate per l'uomo. Studi nei topi mostrano che la doxilamina attraversa la barriera placentare e la presenza del farmaco è stata rilevata negli embrioni in concentrazioni superiori ai livelli del plasma di femmine gravide. La doxilamina somministrata separatamente o in combinazione con la piridossina a ratti, conigli e scimmie durante il periodo dell'organogenesi ha causato effetti avversi sui feti (ridotta salute prenatale, alterazioni del peso del feto e malformazioni scheletriche). Segni di teratogenicità sono stati osservati in dosi da 9 a 120 volte superiori a quelle raccomandate per l'uomo (MRHD), a indicare la scarsa rilevanza in termini di uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio, amido di mais, gommalacca, povidone, talco, copolimero acido metacrilico metilmetacrilato (1:1) e silice colloidale anidra.

Capsula in gelatina rigida: gelatina, carminio d'indaco (E132), giallo di chinolina (E104) e biossido di titanio (E171).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le confezioni contengono 24 capsule rigide in due blister di PVC/PVdC-alluminio di 12 capsule ciascuno.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolari.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Inibsa Ginecología, S.A.
Carretera de Sabadell a Granollers Km. 14,5
08185 LLIÇA DE VALL – Barcellona (Spagna)

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

“10mg/10mg capsule rigide a rilascio modificato” 24 capsule in blister Pvc/Pvdc/Al” AIC.
045210010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO