

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Noxarem Melatonine 3 mg comprimés

Noxarem Melatonine forte 5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

3 mg : chaque comprimé contient 3 mg de mélatonine.

5 mg : chaque comprimé contient 5 mg de mélatonine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

3 mg : comprimé blanc, rond et convexe, marqué d'un « 7 », diamètre de 7 mm

5 mg : comprimé blanc en forme de capsule, doté d'une barre de cassure sur une face, dimensions de 10 mm x 5 mm. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Noxarem Melatonine est indiqué dans le traitement à court terme du jet lag (syndrome du décalage horaire) chez les adultes (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose standard est d'un comprimé de 3 mg par jour, au moment du coucher (heure locale), dès l'arrivée à destination, pendant une durée maximale de 4 jours. Si la dose standard de 3 mg ne soulage pas convenablement les symptômes, un comprimé de 5 mg peut être pris à la place du comprimé de 3 mg, au moment du coucher. Le comprimé de 5 mg ne doit pas être pris en complément du comprimé de 3 mg, mais la dose pourra être augmentée les jours suivants. La dose journalière maximale est de 5 mg, une fois par jour.

La dose qui soulage correctement les symptômes doit être prise pendant la période la plus courte possible. Dans la mesure où la prise de la mélatonine à une heure incorrecte pourrait n'avoir aucun effet ou entraîner des effets indésirables, lors de la resynchronisation suite au jet lag, la mélatonine ne doit pas être prise avant 20h00 ni après 4h00, une fois arrivé à destination.

Personnes âgées

Comme la pharmacocinétique de la mélatonine exogène (à libération immédiate) est comparable chez les jeunes adultes et les personnes âgées en général, aucune recommandation posologique spécifique pour les personnes âgées n'est fournie (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

On ne dispose que d'une expérience limitée concernant l'utilisation de la mélatonine chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il convient de faire preuve de prudence si la mélatonine est utilisée par des patients atteints d'une insuffisance rénale. La mélatonine n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

On ne dispose d'aucune expérience concernant l'utilisation de la mélatonine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Les données limitées indiquent que la clairance plasmatique de la mélatonine est considérablement réduite chez les patients atteints de cirrhose. La mélatonine n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de la mélatonine chez les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans n'ont pas été démontrées. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau. On ne s'attend pas à ce que la consommation d'aliments au moment de la prise de mélatonine, ou aux alentours de son utilisation, affecte l'efficacité ou l'innocuité de la mélatonine. Cependant, il est recommandé de ne consommer aucun aliment environ 2 heures avant ou 2 heures après l'heure de la prise de la mélatonine (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Somnolence

La mélatonine peut entraîner des somnolences. Par conséquent, le produit doit être utilisé avec prudence si les effets de la somnolence risquent de constituer un danger pour la sécurité (voir rubrique 4.7).

Maladies auto-immunes

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de la mélatonine chez les personnes atteintes de maladies auto-immunes. Par conséquent, l'utilisation de la mélatonine n'est pas recommandée chez les patients souffrant de maladies auto-immunes.

Insuffisance hépatique et rénale

On ne dispose que d'une expérience limitée concernant l'innocuité et l'efficacité de la mélatonine chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. La mélatonine n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'une altération de la fonction hépatique ou d'une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Affections cardiovasculaires

Des données limitées indiquent que la mélatonine peut causer des effets indésirables sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque chez des populations présentant des affections cardiovasculaires et prenant des médicaments antihypertenseurs en concomitance. Il n'apparaît pas clairement si ces effets indésirables sont attribuables à la mélatonine elle-même ou à des interactions entre la mélatonine et les médicaments. L'utilisation de la mélatonine n'est pas recommandée chez les patients atteints d'affections cardiovasculaires et prenant des médicaments antihypertenseurs en concomitance.

Utilisation concomitante d'anticoagulants

Il est recommandé de faire preuve de prudence lors de l'utilisation de mélatonine avec des médicaments anticoagulants, y compris la warfarine et les nouveaux anticoagulants à action directe, car la mélatonine peut renforcer l'effet de ces médicaments, en augmentant le risque de saignement (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des études d'interaction n'ont été réalisées que chez les adultes.

Interactions pharmacocinétiques

- La mélatonine est principalement métabolisée par les enzymes CYP1A. Par conséquent, des interactions entre la mélatonine et d'autres substances actives, résultant de leur effet sur les enzymes du CYP1A, sont possibles.
- Il convient de faire preuve de prudence chez les patients sous fluvoxamine, car celle-ci augmente les taux de mélatonine (ASC 17 fois plus élevée et C_{max} sérique 12 fois plus élevée) en inhibant son métabolisme par les isoenzymes CYP1A2 et CYP2C19 du cytochrome hépatique P450 (CYP). Cette association doit être évitée.
- Il convient de faire preuve de prudence chez les patients sous 5- ou 8-méthoxypsoralène (5 et 8-MOP), car ces derniers augmentent les taux de mélatonine en inhibant son métabolisme.
- Le tabagisme est susceptible de réduire le taux de mélatonine en raison de l'induction du CYP1A2.
- Il convient de faire preuve de prudence chez les patients qui prennent de la cimétidine, car cet agent augmente les taux de mélatonine plasmatique en inhibant son métabolisme par le CYP1A2.
- La caféine augmente les taux de mélatonine, aussi bien endogène qu'administrée par voie orale, en inhibant le métabolisme de la mélatonine catalysé par le CYP1A2.
- Il convient de faire preuve de prudence chez les patients sous œstrogènes (ex. : contraceptifs ou ophothérapies), car ces derniers augmentent les taux de mélatonine en inhibant son métabolisme par le CYP1A1 et le CYP1A2.
- Les inhibiteurs du CYP1A2, comme les quinolones, peuvent conduire à une exposition prolongée à la mélatonine.
- Les inducteurs du CYP1A2, comme la carbamazépine et la rifampicine, peuvent réduire les concentrations plasmatiques de mélatonine.
- La documentation contient une multitude de données concernant l'effet des agonistes/antagonistes adrénergiques, des agonistes/antagonistes des opiacés, des antidépresseurs, des inhibiteurs de la prostaglandine, des benzodiazépines, du tryptophane et de l'alcool, sur la sécrétion de la mélatonine endogène. La question de savoir si ces substances actives interfèrent ou non avec les effets dynamiques ou cinétiques de la mélatonine, ou inversement, n'a pas été étudiée.

Interactions pharmacodynamiques

- La consommation d'alcool doit être proscrite pendant la prise de mélatonine en raison d'une diminution de l'efficacité de la mélatonine sur le sommeil. L'alcool peut altérer le sommeil et potentiellement aggraver certains symptômes du jet lag (par exemple céphalées, fatigue matinale, concentration altérée).
- La mélatonine peut renforcer les propriétés sédatives des benzodiazépines et des non-benzodiazépines hypnotiques, comme le zaleplon, le zolpidem et la zopiclone. Dans le cadre d'un essai clinique, il a été clairement démontré qu'il existe une interaction pharmacodynamique transitoire entre la mélatonine et le zolpidem une heure après le codosage. Leur administration concomitante s'est traduite par une altération accrue de l'attention, de la mémoire et de la coordination, comparé au zolpidem utilisé seul.
- L'administration de la mélatonine en concomitance avec la thioridazine et l'imipramine, des substances actives qui affectent le système nerveux central, a été observée lors d'études. Aucune interaction pharmacocinétique significative sur le plan clinique n'a été observée dans ces deux cas. Cependant, l'administration de la mélatonine en concomitance a entraîné une augmentation des sensations de calme et de la difficulté à réaliser des tâches par rapport à l'administration de l'imipramine en monothérapie, ainsi qu'une augmentation des sensations de confusion par rapport à l'administration de la thioridazine seule.
- Il convient de faire preuve de prudence chez les patients qui prennent de la nifédipine, car la prise de mélatonine et de nifédipine en concomitance peut augmenter la pression artérielle.
- L'utilisation concomitante de la mélatonine et de la warfarine peut entraîner une anticoagulation accrue – le RIN doit être contrôlé en cas d'utilisation concomitante. La mélatonine peut aussi renforcer l'effet d'anticoagulants à action directe (par exemple le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban, l'edoxaban).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique sur les grossesses exposées à la mélatonine n'est disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). La mélatonine exogène traverse facilement le placenta humain. En raison du manque de données cliniques, l'utilisation chez les femmes enceintes et chez les femmes ayant l'intention de procréer n'est pas recommandée.

Allaitement

La mélatonine endogène a été mesurée dans le lait maternel humain ; la mélatonine exogène est donc probablement sécrétée dans le lait humain. Des données obtenues de modèles animaux, dont les rongeurs, les ovins, les bovins et les primates, indiquent que la mélatonine passe de la mère au fœtus par voie placentaire ou lors de l'allaitement. Par conséquent, la mélatonine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les éventuels effets indésirables sur la fertilité humaine, induits lors de l'utilisation à court terme de la mélatonine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Noxarem Melatonine peut avoir un impact modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La mélatonine peut induire une somnolence et altérer la vigilance pendant plusieurs heures ; par conséquent, le médicament doit être utilisé avec prudence si les effets de la somnolence risquent de constituer un danger pour la sécurité.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

La somnolence/l'envie de dormir, les céphalées et les sensations vertigineuses/la désorientation sont les effets indésirables les plus fréquemment signalés lorsque la mélatonine est prise à court terme pour traiter le jet lag. La somnolence, les céphalées, les sensations vertigineuses et les nausées sont aussi les effets indésirables signalés le plus fréquemment lorsque des doses cliniques typiques de mélatonine ont été prises sur des périodes de plusieurs jours à plusieurs semaines par des personnes et des patients en bonne santé.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants de la mélatonine de manière générale ont été signalés dans des essais cliniques ou dans des cas rapportés spontanément. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée : (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données)
Infections et infestations				zona	
Affections hématologiques et du système lymphatique				leucopénie, thrombopénie	

Affections du système immunitaire					réaction d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition				hypertriglycémie, hypocalcémie, hyponatrémie	
Affections psychiatriques			irritabilité, nervosité, agitation, insomnie, rêves anormaux, cauchemars, anxiété	altération de l'humeur, agressivité, agitation, pleurs, symptômes de stress, désorientation, réveil matinal précoce, augmentation de la libido, humeur dépressive, dépression	
Troubles du système nerveux			migraine, céphalées, léthargie, hyperactivité psychomotrice, sensations vertigineuses, somnolence	syncope, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, état de rêve, syndrome des jambes sans repos, sommeil de mauvaise qualité, paresthésie	
Affections oculaires				acuité visuelle réduite, vision trouble, augmentation du larmoiement	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				vertiges paroxystiques, vertiges	
Affections cardiaques				angine de poitrine, palpitations	
Affections vasculaires			hypertension	bouffées de chaleur	

Affections gastro-intestinales			douleurs abdominales, douleur dans le haut de l'abdomen, dyspepsie, ulcères de la bouche, bouche sèche, nausées	maladie du reflux gastro-œsophagien, trouble gastro-intestinal, vésication de la muqueuse buccale, ulcères de la langue, problèmes gastro-intestinaux, vomissements, bruits intestinaux anormaux, flatulences, hypersécrétion salivaire, halitose, gêne abdominale, troubles gastriques, gastrite	
Affections hépatobiliaires			hyperbilirubinémie		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			dermatite, sueurs nocturnes, prurit, rash, prurit généralisé, sécheresse cutanée	eczéma, érythème, dermatite des mains, psoriasis, rash généralisé, rash prurigineux, troubles des ongles	angio-œdème, œdème buccal, œdème de la langue
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			douleurs dans les extrémités	arthrite, spasmes musculaires, cervicalgies, crampes nocturnes	
Affections rénales et des voies urinaires			glycosurie, protéinurie	polyurie, hématurie, nycturie	
Affections des organes de reproduction et du sein			symptômes ménopausiques	priapisme, prostatite	galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au niveau du site d'administration			asthénie, douleurs thoraciques	fatigue, douleur, soif	

Enquêtes			anomalies révélées lors des tests de la fonction hépatique, gain pondéral	élévation des enzymes hépatiques, valeurs anormales des électrolytes sanguins, valeurs anormales des analyses biologiques	
----------	--	--	---	--	--

Signalement des effets indésirables suspectés

Le signalement des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est important. Cela permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugsreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

Fax : (+33) 3 83 65 61 33

E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

Allée Marconi - Villa Louvigny

L-2120 Luxembourg

Tél. : (+352) 2478 5592

Fax : (+352) 2479 5615

E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

L'administration de doses journalières allant jusqu'à 300 mg de mélatonine sans provoquer d'effets indésirables cliniquement significatifs a été signalée dans la documentation.

En cas de surdosage, une somnolence est probable. La clairance de la substance active est attendue dans les 12 heures suivant l'ingestion. Aucun traitement spécial n'est requis.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, agonistes des récepteurs de la mélatonine – code ATC : N05CH01

La mélatonine est une hormone naturelle produite par la glande pinéale et est structurellement apparentée à la sérotonine. Physiologiquement, la sécrétion de mélatonine augmente peu après la tombée de la nuit, culmine entre 2 et 4 heures du matin et diminue pendant la deuxième partie de la nuit. La mélatonine participe au contrôle des rythmes circadiens et à la régulation du rythme jour-nuit. Elle est également associée à un effet hypnotique et à une propension accrue au sommeil. La mélatonine administrée plus tôt ou plus tard que le pic nocturne de la sécrétion de mélatonine peut, respectivement, avancer ou retarder la rythmicité circadienne de la sécrétion de mélatonine.

Mécanisme d'action

On pense que l'activité de la mélatonine au niveau des récepteurs MT1, MT2 et MT3 contribue à ses propriétés favorisant le sommeil, car ces récepteurs (principalement MT1 et MT2) sont impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et la régulation du sommeil.

Efficacité et sécurité cliniques

Les symptômes typiques du jet lag comprennent les troubles du sommeil, l'épuisement et la fatigue diurne, même si une légère altération cognitive, une irritabilité et des troubles gastro-intestinaux peuvent également survenir. Plus le nombre de fuseaux horaires traversés est élevé, plus le jet lag est important. Il est généralement pire après un voyage vers l'est, car il est généralement plus difficile d'avancer son rythme circadien (horloge biologique) que de le retarder, comme dans le cas d'un voyage vers l'ouest.

Les effets indésirables rapportés dans les études sur le jet lag, impliquant des doses de mélatonine allant de 0,5 à 8 mg, étaient généralement légers et souvent difficiles à distinguer des symptômes du jet lag.

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de la mélatonine chez les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans n'ont pas été démontrées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la mélatonine ingérée par voie orale est complète chez l'adulte.

La biodisponibilité est de l'ordre de 15 %. Il existe un effet de premier passage significatif avec un métabolisme de premier passage estimé à 80-90 %. Le T_{max} a généralement lieu 50 minutes (plage normale : 15 à 90 minutes) après l'administration.

Les données sur l'effet de la consommation d'aliments au moment de la prise de mélatonine ou aux alentours sont limitées. La consommation d'aliments semble avoir un effet négligeable sur le T_{max} pour la mélatonine à libération immédiate, mais augmenter considérablement la variabilité de la C_{max} . On ne s'attend pas à ce que cette dernière affecte l'efficacité ou l'innocuité de la mélatonine. Cependant, il est recommandé de ne consommer aucun aliment environ 2 heures avant ou 2 heures après la prise de la mélatonine.

La mélatonine traverse facilement le placenta. Le taux dans le sang ombilical des bébés à terme est étroitement corrélé avec celui de leur mère et n'est que légèrement inférieur à celui-ci (~15-35 %) suite à l'ingestion d'une dose de 3 mg.

Distribution

La mélatonine se lie aux protéines plasmatiques *in vitro* à environ 60 %. La mélatonine se lie principalement à l'albumine, cependant elle se lie aussi à l'alpha-1-glycoprotéine acide ; la liaison aux

autres protéines plasmatiques est limitée. La mélatonine se distribue rapidement à partir du plasma dans et hors de la plupart des tissus et des organes, et traverse facilement la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation

La mélatonine est métabolisée principalement par le foie. Les données expérimentales suggèrent que les CYP1A1 et CYP1A2 du système d'isoenzymes du cytochrome P450 sont les principaux responsables du métabolisme de la mélatonine, le CYP2C19 étant le moins important. Le principal métabolite est la 6-sulphatoxy-mélatonine inactive. Le métabolisme est très rapide, le taux des métabolites augmentant en quelques minutes.

Élimination

Les métabolites sont excrétés par voie rénale, dont 80 % sous forme de 6-sulphatoxy-mélatonine.

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est d'environ 45 minutes.

Il existe de grandes différences au niveau de la pharmacocinétique de la mélatonine entre les individus.

Linéarité

La cinétique de la mélatonine orale est linéaire sur une plage de 0,1 à 8 mg.

Sexe

Des données limitées suggèrent que la C_{max} et l'ASC suite à l'ingestion de mélatonine à libération immédiate peuvent être plus élevées (potentiellement environ le double) chez les femmes que chez les hommes, mais aussi que la différence entre les sexes est moindre par rapport à la variation entre les personnes du même sexe, en particulier chez les femmes chez lesquelles la C_{max} semble varier de manière considérable. La demi-vie plasmatique ne semble pas être significativement différente chez les hommes et les femmes.

Populations particulières

Personnes âgées

Le métabolisme de la mélatonine diminue avec l'âge. La concentration plasmatique endogène nocturne de la mélatonine est plus faible chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes. Les données limitées concernant le T_{max} , la C_{max} , la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) et l'ASC suite à une ingestion de mélatonine à libération immédiate dans le plasma/sérum n'indiquent pas de différences significatives entre les jeunes adultes et les personnes âgées en général, bien que la fourchette de valeurs (variabilité entre les individus) de chaque paramètre (en particulier du T_{max} et de l'ASC) ait tendance à être plus grande chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale

Les données publiées indiquent qu'il n'y a pas d'accumulation de mélatonine après des doses répétées chez les patients sous hémodialyse stable. Comme la mélatonine est principalement excrétée sous forme de métabolites dans les urines, on peut s'attendre à une augmentation des niveaux sériques/plasmatiques des métabolites de la mélatonine chez les patients présentant une insuffisance rénale plus avancée.

Insuffisance hépatique

Des données limitées indiquent que la concentration endogène diurne de la mélatonine sérique et plasmatique est nettement élevée chez les patients atteints de cirrhose, probablement en raison d'une clairance réduite de la mélatonine ; la demi-vie sérique chez les patients atteints de cirrhose correspondait au double de celle des patients du groupe témoin au cours de l'étude. Comme le foie est le site principal du métabolisme de la mélatonine, on peut s'attendre à ce que l'insuffisance hépatique entraîne une exposition accrue à la mélatonine exogène.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité après une seule administration et après administration répétée, de mutagénicité, de génotoxicité et de

cancérogène n'ont pas révélé de risque particulier pour les sujets humains. Des effets ont été observés uniquement à des doses nettement supérieures à la dose maximale chez l'homme, suggérant une faible pertinence clinique chez ce dernier.

Après l'administration intrapéritonéale d'une seule dose, élevée, de mélatonine à des souris gravides, le poids corporel fœtal et la longueur du fœtus ont été généralement inférieurs, peut-être en raison d'une toxicité maternelle. On a observé un retard de maturation sexuelle chez la progéniture mâle et femelle du rat et du spermophile après exposition à la mélatonine pendant la gestation et après la mise-bas. Ces données indiquent que la mélatonine exogène traverse le placenta et est sécrétée dans le lait, et qu'elle peut influencer l'ontogénèse et l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique. En raison du caractère saisonnier de la reproduction du rat et du spermophile, les implications de ces résultats pour les sujets humains sont incertaines.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté
Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Amidon prégélatinisé

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

Plaquette : 3 ans (comprimés de 3 mg), 4 ans (comprimés de 5 mg)
Flacon : 4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver ce produit dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 30 et 50 comprimés dans des plaquettes (PVC/Alu)
10, 30 et 50 comprimés dans des flacons (flacon en plastique PEHD et fermeture en plastique PEBD)

Il se peut que toutes les présentations ne soient pas commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux réglementations locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vemedia Manufacturing B.V.
Verrijn Stuartweg 60
1112 AX Diemen
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3 mg: BE575066 - BE575075

5 mg: BE575084 - BE575093

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 11/2020.