

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**  
**VIGISOM COMPRIMIDOS de LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg**

**FOLLETO MEDICO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vigisom 2 mg, comprimidos de liberación prolongada

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 2 mg de melatonina.

Excipiente: cada comprimido de liberación prolongada contiene 80 mg de lactosa monohidrato.

Véase la sección 6.1 para una lista completa de los excipientes.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos redondos, biconvexos, de color blanco a blanco opaco.

**4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Vigisom está indicado como monoterapia para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por una mala calidad del sueño en pacientes de 55 años o mayores.

**4.2 Posología y método de administración**

Uso oral.

Los comprimidos deben tragarse completos.

La dosis recomendada es 2 mg una vez al día, 1-2 horas antes de dormir y después de comer.

~~Esta dosis debe continuarse por tres semanas.~~ Esta dosis puede ser continuada más allá de hasta un máximo de trece semanas.

Uso pediátrico

Vigisom no está recomendado para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no se dispone de suficientes datos sobre su seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal

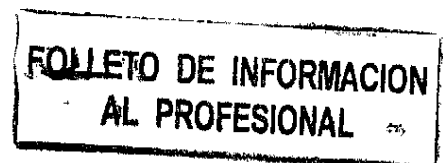
No se ha estudiado el efecto de algún grado de insuficiencia renal sobre los parámetros farmacocinéticos de la melatonina.

Se debe tener precaución al administrar melatonina a estos pacientes.

Deterioro hepático

No existe experiencia en el uso de Vigisom en pacientes con deterioro hepático. Los datos publicados demuestran niveles endógenos de melatonina considerablemente elevados durante las horas diurnas debido a la disminución del clearance (depuración) en pacientes con deterioro hepático. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Vigisom en pacientes con deterioro hepático.

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUJETO: FOLLETO UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS VIGISOM  15 MAR 2011 N° Re: MT 228848/10 N° Registro F-17679/09 Firma Profesional: <i>[Firma]</i>
--



#### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a alguno de los excipientes.

#### 4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Vigisom puede causar somnolencia. Por lo tanto, el producto debe utilizarse con precaución si resulta probable que los efectos de somnolencia se asocien con un riesgo en la seguridad.

No existen datos clínicos relativos al uso de Vigisom en personas con enfermedades autoinmunes. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Vigisom en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Los pacientes con problemas hereditarios muy poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de la lactasa LAPP o mala absorción de glucosa-galactosa no debieran tomar este medicamento.

#### 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

##### Interacciones farmacocinéticas

- Se ha observado que la melatonina induce in vitro la CYP3A en concentraciones supratrapéuticas. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. Si se produce inducción, esto puede ocasionar una reducción de las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados concomitantemente.
- La melatonina no induce in vitro las enzimas CYP1A en concentraciones supratrapéuticas. Por lo tanto, las interacciones entre la melatonina y otras sustancias activas como una consecuencia del efecto de la melatonina sobre las enzimas CYP1A probablemente no son significativas.
- El metabolismo de la melatonina es mediado principalmente por las enzimas CYP1A. Por lo tanto, es posible que ocurran interacciones entre la melatonina y otras sustancias activas como consecuencia de su efecto sobre las enzimas CYP1A.
- Se debe tener precaución en pacientes que reciben fluvoxamina, la que aumenta los niveles de melatonina (una AUC 17 veces más alta y una C<sub>max</sub> sérica 12 veces mayor) por inhibición de su metabolismo mediante las isoenzimas (CYP) CYP1A2 y CYP2C19 del citocromo P450 hepático. Se debiera evitar esta combinación.
- Se debe tener precaución en pacientes que reciben 5- u 8-metoxipsoralen (5 y 8-MOP), ya que aumentan los niveles de melatonina al inhibir su metabolismo.
- Se debe tener precaución en pacientes que reciben cimetidina, un inhibidor de la CYP2D, puesto que incrementa los niveles de melatonina, mediante la inhibición de su metabolismo.
- El hábito de fumar puede disminuir los niveles de melatonina debido a la inducción de la CYP1A2.
- Se debe tener precaución en pacientes que reciben estrógenos (por ejemplo, anticonceptivos o terapia de reemplazo hormonal), ya que incrementan los niveles de melatonina mediante la inhibición de su metabolismo a través de la CYP1A1 y CYP1A2.
- Los inhibidores de la CYP1A2, tales como las quinolonas, pueden producir un incremento en la exposición a la melatonina.
- Los inductores de la CYP1A2, tales como la carbamazepina y rifampicina, pueden producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de melatonina.
- Existe en la literatura una gran cantidad de datos respecto del efecto de los agonistas/antagonistas adrenérgicos, agonistas/antagonistas opiáceos, medicamentos

antidepresivos, inhibidores de la prostaglandina, benzodiazepinas, triptofano y alcohol, sobre la secreción endógena de melatonina. No se ha estudiado si estas sustancias activas interfieren o no con los efectos dinámicos o cinéticos del Vigisom o viceversa.

#### Interacciones farmacodinámicas

- No se debe beber alcohol con Vigisom, debido a que reduce la efectividad del Vigisom sobre el sueño.
- Vigisom puede aumentar las propiedades sedantes de los hipnóticos benzodiazepínicos y no benzodiazepínicos, tales como zaleplon, Zolpidem y zopiclona. En un estudio clínico se observó una clara evidencia de interacción farmacodinámica transitoria entre Vigisom y Zolpidem una hora después de la administración concomitante. La administración concomitante resultó en un aumento del deterioro atencional, de la memoria y coordinación en comparación con Zolpidem como monoterapia.
- En algunos estudios se ha administrado Vigisom concomitantemente con tioridazina e imipramina, sustancias activas que afectan el sistema nervioso central.
- En ninguno de estos casos se encontraron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas. Sin embargo, la administración concomitante de Vigisom resultó en un incremento de la sensación de tranquilidad y dificultad para realizar tareas comparado con la imipramina como monoterapia, y un aumento en la sensación de "confusión mental" comparado con la tioridazina sola.

#### **4.6 Embarazo y Lactancia**

Para la melatonina no se dispone de datos clínicos sobre la exposición durante el embarazo. Los estudios en animales no señalan la presencia de efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (véase la sección 5.3). En vista de la falta de datos clínicos, no se recomienda el uso en mujeres embarazadas y en aquellas que tienen la intención de embarazarse.

Se midió melatonina endógena en leche materna, de manera que es probable que la melatonina exógena sea secretada en la leche humana. Existen datos en modelos en animales incluyendo roedores, ovinos, bovinos y primates que señalan una transferencia materna de melatonina al feto a través de la placenta o en la leche. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia en mujeres que están siendo tratadas con melatonina.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas**

Vigisom posee una moderada influencia sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Vigisom puede causar somnolencia, por lo tanto, el producto debe utilizarse con precaución si los efectos de la somnolencia estén probablemente asociados con un riesgo en la seguridad.

#### **4.8 Efectos no deseados**

En estudios clínicos (en los que un total de 1361 1931 pacientes tomaron Vigisom y 1247 1642 recibieron placebo), un ~~37,0%~~ 48,8% de los pacientes que recibieron Vigisom informaron una reacción adversa en comparación con el ~~31,8%~~ 37,8% que tomaron placebo. Comparando la tasa de pacientes con reacciones adversas por 100 paciente-semanas, la tasa resultó superior para placebo que para Vigisom (~~8,21~~ 5,743 para placebo versus ~~3,17~~ 3,013 para Vigisom). Las reacciones adversas más comunes fueron dolor de cabeza, nasofaringitis, dolor de espalda y ~~astenia~~ artralgia, las que resultaron comunes, según la definición del MedDRA, tanto en el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**  
**VIGISOM COMPRIMIDOS de LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg**

grupo de tratamiento con Vigisom como en aquel tratado con placebo.

Las siguientes reacciones adversas se informaron en los estudios clínicos y se definieron como posibles, probables o definitivamente relacionadas con el tratamiento. Un total de 6,9% 9,5% de los pacientes que recibieron Vigisom informaron una reacción adversa comparada con el 5,9% 7,4% de los pacientes que recibieron placebo. A continuación se han incluido sólo aquellos eventos adversos observados en pacientes que tienen una tasa equivalente o mayor que la del placebo.

Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden de seriedad decreciente.

Muy común (> 1/10); Común (> 1/100 a <1/10); Poco común (> 1/1,000 a <1/100); Infrecuente (> 1/10,000 a <1/1,000); Muy infrecuente (<1/10,000), Desconocida (no se puede establecer a partir de los datos disponibles).

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**  
**VIGISOM COMPRIMIDOS de LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg**

Sistema Órgano Clase	Muy Común	Común	Poco común	Infrecuente
Infecciones e Infestaciones				Herpes Zoster
Trastornos de la Sangre y Sistema Linfático				Leucopenia, Trombocitopenia
Desórdenes cardíacos				Angina Pectoris palpitaciones
Trastornos del Metabolismo y Nutrición				Hipertrigliceridemia, hipocalcemia, hiponatremia
Trastornos Psiquiátricos			Irritabilidad, Nerviosismo, Inquietud, Insomnio, Sueños anormales <u>Ansiedad</u>	Alteración del humor, Agresividad, Agitación, Llanto, síntomas de stress, desorientación, Despertar temprano en la mañana, aumento de la libido, humor deprimido, depresión.
Trastornos del Sistema Nervioso			Migraña, letargo, Hiperactividad psicomotora, Vértigo, Somnolencia	Síncope, Deterioro de la memoria, Alteración atencional, estado somnoliento, síndrome de piernas cansadas, Mala calidad de sueño, parestesia.
Trastornos Oculares				Disminución de la agudeza visual, Visión borrosa, Incremento de la lagrimación
Trastornos del Oído y Laberinto				Vértigo postural, vértigo.
Trastornos Vasculares			Hipertensión.	Bochornos
Trastornos Gastrointestinales			Dolor abdominal, dolor abdominal superior, <del>constipación</del> , dispepsia, úlceras bucales, Sequedad de la boca	Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Trastorno gastrointestinal, Ampollas en la mucosa bucal, ulceración en la lengua, Malestar gastrointestinal, Vómitos, Ruidos intestinales anormales, Flatulencia, Hipersecreción salival, Halitosis, Malestares abdominales, desórdenes gástricos, gastritis.
Trastornos			Hiperbilirrubinemia	Incremento de la-

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**  
**VIGISOM COMPRIMIDOS de LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg**

Hepatobiliares				enzimas hepáticas, Pruebas anormales de la función hepática, pruebas anormales de Laboratorio
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo			Hiperhidrosis, Dermatitis, sudor nocturno, pruritos, rash, prurito generalizado, piel seca.	Eczema, Eritema, dermatitis en las manos, soriasis, rash generalizado, Exantema pruriginoso, prurito, piel seca, sudoración nocturna, Alteración en las uñas, calambres.
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Dolor en las extremidades	Artritis, Espasmos musculares, Dolor de cuello, calambres nocturnos
Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas			Síntomas menopáusicos	Priapismo, Prostatitis.
Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración			Astenia, dolor en el pecho	Fatiga, dolor, sed.
Desórdenes renales y urinarios			Glicosuria, proteinuria	Poliuria, Hematuria, nocturia.
Investigaciones			Test de función anormal en hígado, Aumento de peso	Enzimas hepáticas aumentadas, electrolitos anormales en sangre, test anormal de laboratorio.

#### 4.9 Sobredosis

No se ha informado ningún caso de sobredosis. Se ha administrado Vigisom en dosis diarias de 5 mg en los estudios clínicos de más de 12 meses sin cambios significativos con respecto a la naturaleza de las reacciones adversas informadas.

En la literatura se ha informado la administración de dosis diarias de hasta 300 mg de melatonina sin causar reacciones adversas clínicamente significativas.

Si se produce sobredosis, se espera que cause somnolencia. Se espera que el clearance (depuración) de la sustancia activa se produzca dentro de las 12 horas después de la ingestión. No se requiere tratamiento especial.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades Farmacodinámicas

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

Grupo farmacoterapéutico: ~~Otros Hipnóticos y Sedantes~~ Agonista de los receptores de Melatonina, código ATC: N05CM17N05CH01

La melatonina es una hormona producida de manera natural por la glándula pineal y

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**  
**VIGISOM COMPRIMIDOS de LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg**

estructuralmente relacionada con la serotonina. Fisiológicamente, la secreción de melatonina aumenta rápidamente después que se oscurece, con máximos a las 2-4 AM y disminuyendo durante la segunda mitad de la noche. La melatonina se asocia con el control del ritmo circadiano y la sincronización del ciclo luz-oscuridad. Esto también se asocia con un efecto hipnótico y un aumento de la tendencia a dormir.

**Mecanismo de acción**

Se cree que la actividad de la melatonina en los receptores MT1 MT2 y MT3 contribuye a las propiedades que promueven o estimulan el sueño, puesto que estos receptores (principalmente MT1 y MT2) están involucrados en la regulación del ritmo circadiano y la regulación del sueño.

**Razones de uso**

Debido al rol que juega la melatonina en el sueño y en la regulación del ritmo circadiano, junto con el hecho de que la producción de melatonina endógena disminuye con la edad, la melatonina puede mejorar de manera efectiva la calidad del sueño, particularmente en aquellos pacientes mayores de 55 años con insomnio primario.

**Eficacia clínica**

En estudios clínicos donde pacientes que sufrían de insomnio primario se les administró 2 mg de Vigisom cada noche por 3 semanas, se observaron beneficios en los pacientes tratados comparados con aquellos que recibieron placebo en la latencia del sueño (medida a través de medios objetivos y subjetivos) y en la calidad subjetiva del sueño, además del funcionamiento diurno (sueño reparador) sin un deterioro de la vigilia durante el día.

En un estudio polisomnográfico (PSG) con un período de preinclusión de 2 semanas (tratamiento simple ciego con placebo) seguido de un período de tratamiento por 3 semanas (diseño doble ciego, controlado con placebo, grupo paralelo) y un período de 3 semanas libre de tratamiento, la latencia del sueño (SL) se redujo en 9 minutos en comparación con el placebo. Con Vigisom no hubo modificaciones en la arquitectura del sueño y no se observó ningún efecto sobre la duración del sueño REM. Con Vigisom 2 mg no se produjeron modificaciones en el desempeño durante el día.

En un estudio en pacientes ambulatorios con un período basal de preinclusión de dos semanas con placebo, un período de tratamiento aleatorizado de 3 semanas, doble ciego, grupo paralelo, controlado con placebo y un período de 2 semanas libre de medicamento con placebo, la tasa de pacientes que mostraron una mejoría clínicamente significativa tanto en la calidad del sueño como en el estado de alerta matutina fue de un 47% en el grupo con Vigisom comparado con un 27% del grupo con placebo. Además, la calidad del sueño y el estado de alerta matutino mejoró significativamente con Vigisom comparado con placebo. Las variables del sueño regresaron gradualmente al estado basal sin observarse rebote, sin aumento de los eventos adversos y sin aumento de los síntomas de privación.

En un segundo estudio en pacientes ambulatorios con un período basal de preinclusión de dos semanas con placebo, un período de tratamiento aleatorizado de 3 semanas, doble ciego, grupo paralelo, controlado con placebo, la tasa de pacientes que mostraron una mejoría clínicamente significativa tanto en la calidad del sueño como en el estado de alerta matutino fue de un 26% para el grupo con Vigisom comparado con un 15% en el grupo con placebo. La latencia del sueño informada por los pacientes se acortó en 24,3 minutos versus 12,9 minutos con placebo. Además, la calidad del sueño, el número de despertares y el estado de alerta matutino informados por los mismos pacientes mejoraron significativamente con Vigisom comparado con placebo. Con Vigisom 2 mg mejoró significativamente la calidad de vida en comparación con placebo.

REF: MT228848/10

FOLLETO DE INFORMACION REG. ISP N° F-17679/09

AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL

VIGISOM COMPRIMIDOS de LIBERACION PROLONGADA 2 mg

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La absorción de melatonina administrada por vía oral es completa en adultos y puede disminuir hasta en un 50% en aquellos pacientes más ancianos. La cinética de la melatonina es lineal sobre un rango de 2-8 mg.

La biodisponibilidad se encuentra en el orden del 15%. Existe un significativo efecto de primer paso, con un metabolismo de primer paso estimado en un 85%. El  $T_{max}$  se produce después de 3 horas en un estado postprandial. El alimento afecta la tasa de absorción de la melatonina y la  $C_{max}$  luego de la administración oral de 2 mg de Vigisom. La presencia de alimento retarda la absorción de melatonina resultando en una concentración plasmática máxima más tardía ( $T_{max}=3,0$  h versus  $T_{max}=0,75$  h) y más baja ( $C_{max}=1020$  versus  $C_{max}=176$  pg/ml) en el estado postprandial.

### Distribución

La unión in vitro de melatonina a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 60%. Vigisom se une principalmente a la albúmina, a la alfa1-glicoproteína ácida y a la lipoproteína de alta densidad.

### Biotransformación

Los datos experimentales sugieren que las isoenzimas CYP1A1, CYP1A2 y posiblemente la CYP2C19 del sistema citocromo P450 están involucradas en el metabolismo de la melatonina. El principal metabolito es la 6-sulfatoxi-melatonina (6-S-MT), que es inactivo. El sitio de biotransformación es el hígado. La excreción del metabolito se completa dentro de las 12 horas posteriores a la ingestión.

### Eliminación

La vida media terminal ( $t_{y_{21/2}}$ ) es de 3,5-4 horas. La eliminación se realiza mediante la excreción renal de los metabolitos, un 89% como conjugados sulfatados y conjugados glucuronidos 6-hidroximelatonina y un 2% como melatonina (fármaco inalterado).

### Género

Se hace evidente un incremento de 3-4 veces la  $C_{max}$  en mujeres comparado con los hombres. También se ha observado una variabilidad de cinco veces en la  $C_{max}$  entre los diferentes miembros del mismo sexo.

Sin embargo, no se han encontrado diferencias farmacodinámicas entre hombres y mujeres a pesar de las diferencias en los niveles sanguíneos.

### Poblaciones Especiales

#### Ancianos

Se sabe que el metabolismo de la melatonina disminuye con la edad. A través de un rango de dosis, se han informado en ancianos niveles más altos de AUC y  $C_{max}$  comparados con pacientes más jóvenes, reflejando que el metabolismo es más lento en pacientes ancianos. Se observan niveles de  $C_{max}$  alrededor de 500 pg/ml en adultos (18-45) versus 1.200 pg/ml en ancianos (55-69); se observan niveles del AUC alrededor de 3.000 pg\*h/mL en adultos versus 5.000 pg\*h/mL en ancianos.

#### Deterioro Renal

Los datos de la compañía indican que no existe acumulación de melatonina después de dosis repetidas. Este hallazgo es compatible con la corta vida media de la melatonina en seres humanos.

Los niveles determinados en la sangre de pacientes a las 23:00 horas (2 horas después de la administración) luego de 1 y 3 semanas de administración diaria fueron  $411,4 \pm 56,5$  y  $432,00 \pm 83,2$  pg/ml, respectivamente, y son similares a aquellos encontrados en voluntarios sanos luego de una dosis única de 2 mg de Vigisom.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**  
**VIGISOM COMPRIMIDOS de LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg**

Deterioro hepático

El hígado es el principal sitio donde ocurre el metabolismo de la melatonina y por lo tanto un daño hepático resulta en niveles más altos de melatonina endógena.

Los niveles de melatonina plasmática en pacientes con cirrosis se incrementó significativamente durante las horas de luz de día.

Los pacientes presentaron una disminución significativa de la excreción total del 6-sufatoximetatonina comparado con los controles.

### 5.3 Datos preclínicos de seguridad

Sobre la base de estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad y genotoxicidad con dosis repetidas, los datos no clínicos no revelaron ningún riesgo especial en seres humanos.

El Nivel Sin efecto Adverso Observable (NOAEL) en ratas con dosis de 15 mg/kg/día es equivalente a un AUC considerablemente más alto (x15.000) que la exposición humana después de la ingestión de 2 mg de Vigisom.

En el estudio de carcinogenicidad se observó un incremento en la incidencia de tumores benignos de la tiroides a un nivel de dosis alto (150 mg/kg; equivalente a un AUC x 1.500.000 que la exposición humana después de la ingestión de 2 mg de Vigisom) en ratas macho. Está en investigación el probable mecanismo de inducción hepática del metabolismo de hormonas tiroideas, que es bien conocido con otros xenobióticos, especialmente en roedores.

En toxicología reproductiva, la administración oral de melatonina en ratones, ratas o conejos hembra preñadas no resultó en efectos adversos sobre la prole, medidos en términos de viabilidad fetal, anomalías esqueléticas y viscerales, proporción de machos ("sex ratio"), peso al nacer y posterior desarrollo físico, funcional y sexual. Se encontró un efecto leve sobre el crecimiento postnatal y viabilidad en ratas sólo en dosis muy altas, equivalente a aproximadamente 2.000 mg/día en seres humanos.

## 6. CARACTERÍSTICAS FARMACEÚTICAS

### 6.1 Lista de Excipientes

Copolímero de amonio metacrilato tipo B  
Calcio hidrógeno fosfato dihidrato  
Lactosa monohidrato  
Sílica coloidal anhidra  
Talco  
Magnesio Estearato

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

### 6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

### 6.3 Vida Útil

5 años

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL  
VIGISOM COMPRIMIDOS de LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg**

**6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

No almacenar por sobre los 25° C. Almacenar en el envase original de manera de protegerlo de la luz.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos están envasados en tiras de blister formadas por una capa de PVC/PVDC opaco y por el otro lado una lámina de aluminio. Cada envase de comprimidos contiene un tira blister de 20 o 21 comprimidos. Los blisters están envasados en estuches de cartón. No todos los tamaños de envase pueden encontrarse comercializados.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Los medicamentos que ya no se requieren no deben eliminarse a través del desagüe o del sistema municipal de retiro de desechos. Pregúntele al farmacéutico cómo eliminar estos medicamentos de acuerdo con las regulaciones nacionales. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited  
6 Fortuna Court  
Calleva Park  
Aldermaston  
Berkshire RG7 8UB  
Reino Unido  
Correo electrónico: [neurim@neurim.com](mailto:neurim@neurim.com)

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/392/001 EU/1/07/392/002

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

29/06/2007

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Información detallada acerca de este producto se encuentra disponible en el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>