

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Memantină Grindeks 10 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 10 mg, echivalent cu memantină 8,3 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Un comprimat filmat conține lactoză 175,19 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista completă a tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimate).

Comprimate filmate de formă alungită, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu capete rotunjite, concave în mijloc și cu o linie mediană pe ambele fețe, cu lungimea de aproximativ 12,7 mm, grosime 3,7 mm.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Boala Alzheimer moderată și severă.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul demenței Alzheimer.

Terapia trebuie începută doar dacă este disponibilă o persoană care îngrijește pacientul și care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient.

Diagnosticul trebuie efectuat conform ghidurilor actuale.

Toleranța și doza de memantină trebuie reevaluate în mod regulat, de preferință în decurs de trei luni de la începerea tratamentului. Ulterior, beneficiul clinic al memantinei și toleranța pacientului la tratament ar trebui reevaluate în mod regulat, în conformitate cu ghidurile clinice actuale. Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât există un beneficiu terapeutic favorabil și pacientul tolerează tratamentul cu memantină. Întreruperea tratamentului cu memantină trebuie luată în considerare atunci când nu mai există dovezi ale unui efect terapeutic sau dacă pacientul nu tolerează tratamentul.

#### Doze

#### Adulți

#### Stabilirea treptată a dozei

Doza zilnică maximă este de 20 mg. Pentru a reduce riscul de reacții adverse, doza de întreținere se obține prin creșterea treptată a dozei, cu câte 5 mg pe săptămână în primele 3 săptămâni, după cum urmează:

**Tabelul 1 - Stabilirea treptată a dozei**

Săptămâni (zile)	Doza
Săptămâna 1 (zilele 1-7)	O jumătate de comprimat filmat de 10 mg (5 mg), zilnic, timp de 7 zile.
Săptămâna 2 (zilele 8-14)	Un comprimat filmat de 10 mg (10 mg), zilnic, timp de 7 zile.
Săptămâna 3 (zilele 15-21)	Un comprimat filmat de 10 mg și jumătate (15 mg), zilnic, timp de 7 zile.
Începând cu săptămâna 4	Două comprimate filmate de 10 mg (20 mg), zilnic.

#### Doza de întreținere

Doza de întreținere recomandată este de 20 mg pe zi.

#### *Vârșnici*

Pe baza studiilor clinice, doza recomandată pentru pacienții cu vârsta peste 65 de ani este de 20 mg pe zi (două comprimate filmate de 10 mg o dată pe zi), așa cum este descris mai sus.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 50-80 ml / min) nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-49 ml / min) doza trebuie să fie de 10 mg pe zi. Dacă este bine tolerată după cel puțin 7 zile de tratament, doza poate fi crescută până la 20 mg pe zi, conform schemei standard de stabilire treptată a dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 5-29 ml / min) doza trebuie să fie de 10 mg pe zi.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh A și Child-Pugh B) nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date privind utilizarea memantinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Administrarea Memantinei Grindeks nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### *Copii și adolescenți*

Memantina nu este recomandată pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor de siguranță și eficacitate.

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală. Memantina Grindeks trebuie administrat o dată pe zi și comprimatul trebuie luat la aceeași oră, în fiecare zi. Comprimatele filmate pot fi administrate cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Se recomandă prudență la pacienții cu epilepsie, antecedente de convulsii sau la pacienții cu factori predispozanți pentru epilepsie.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă de antagoniști ai N-metil-D-aspartatului (NMDA), cum ar fi amantadina, ketamina sau dextrometorfanul. Aceste substanțe acționează pe același sistem de receptori sistemici ca memantina și, prin urmare, reacțiile adverse (în principal cele legate de sistemul nervos central (SNC)) pot fi mai frecvente sau mai pronunțate (vezi pct. 4.5).

Unii factori care pot crește pH-ul urinei (vezi pct. 5.2 Eliminare) pot necesita o atenție deosebită în monitorizarea pacientului. Acești factori includ modificări radicale ale dietei, de exemplu trecerea de la o dietă pe bază de carne la o dietă vegetariană sau ingestia unor cantități mari de antiacide care alcalinizează conținutul gastric. De asemenea, pH-ul urinar poate fi crescut din cauza acidozei tubulare renale (ATR) sau a infecțiilor tractului urinar severe, determinate de bacteria *Proteus*.

În majoritatea studiilor clinice, au fost excluși pacienții cu infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă necompensată (NYHA III-IV) sau hipertensiune arterială necontrolată. În consecință, sunt disponibile doar date limitate, iar pacienții cu aceste afecțiuni trebuie supravegheați îndeaproape.

Comprimatele Memantină Grindeks conțin lactoză (sub formă de monohidrat). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Pe baza efectelor farmacologice și a mecanismului de acțiune al memantinei, pot apărea următoarele interacțiuni:

- Modul de acțiune sugerează că efectele L-dopa, ale agoniștilor dopaminergici și anticolinergice pot fi îmbunătățite prin tratamentul concomitent cu antagoniști ai NMDA, cum ar fi memantina. Efectele barbituricelor și antipsihoticelor pot fi reduse. Administrarea concomitentă de memantină cu agenții antispastici, dantrolen sau baclofen, poate modifica efectele acestora și poate fi necesară o ajustare a dozei.
- Utilizarea concomitentă a memantinei și amantadinei trebuie evitată, din cauza riscului psihozei farmacotoxice. Ambele substanțe sunt antagoniști ai NMDA, înrudite chimic. Același lucru poate fi valabil și pentru ketamină și dextrometorfan (vezi pct. 4.4). Există un raport de caz publicat cu privire la un posibil risc și pentru utilizarea concomitentă de memantină și fenitoină.
- Alte substanțe active precum cimetidină, ranitidină, procainamidă, chinidină, chinină și nicotină, care utilizează același sistem de transport cationic renal ca amantadina, pot interacționa, de asemenea, cu memantina, ducând la un risc potențial de creștere a concentrației plasmatice.
- Poate exista posibilitatea reducerii concentrației plasmatice de hidroclorotiazidă (HCT) atunci când memantina este administrată concomitent cu HCT sau cu orice alte medicamente care au în compoziție HCT.
- În experiența după punerea pe piață, au fost raportate cazuri izolate cu creșteri ale raportului internațional normalizat (INR) la pacienții tratați concomitent cu warfarină. Deși nu a fost stabilită nicio relație de cauzalitate, este recomandabilă monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau INR pentru pacienții tratați concomitent cu anticoagulante orale.

În studiile farmacocinetice cu doză unică efectuate la subiecți tineri sănătoși, nu a fost observată nicio interacțiune relevantă a substanței active memantină cu gliburidă / metformină sau donepezil.

Într-un studiu clinic efectuat la subiecți tineri sănătoși, nu s-a observat niciun efect relevant al memantinei asupra farmacocineticii galantaminei.

Memantina nu a inhibat *in vitro* CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooxigenaza cu cofactor flavinic, epoxid hidrolaza sau sulfatarea.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date clinice disponibile cu privire la utilizarea memantinei în timpul sarcinii. Studiile la animale indică un potențial de reducere a creșterii intrauterine la valori de expunere identice sau ușor mai mari decât expunerea la om (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru om. Memantina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

##### Alăptarea

Nu se știe dacă memantina este excretată în laptele matern la om. Cu toate acestea, luând în considerare liposolubilitatea substanței, acest lucru este probabil. Femeile tratate cu memantină nu trebuie să alăpteze.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

De regulă, boala Alzheimer moderată până la severă cauzează afectarea capacității de a conduce vehicule și compromite capacitatea de a folosi utilaje. Mai mult, Memantină Grindeks are o influență minoră până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Prin urmare, pacienții tratați în ambulatoriu trebuie avertizați să fie deosebit de atenți.

#### 4.8 Reacții adverse

În studiile clinice privind demența ușoară până la severă, care au inclus 1784 de pacienți tratați cu memantină și 1595 de pacienți cărora li s-a placebo, rata generală a incidenței reacțiilor adverse induse de memantină nu a diferit de cea observată în grupul cu administrare de placebo; reacțiile adverse au fost, de obicei, ușoare până la moderate ca severitate. Cele mai frecvente reacții adverse, cu o incidență mai mare în grupul de tratament cu memantină decât în grupul administrare de placebo au fost: amețea (6,3% față de 5,6%), cefalee (5,2% față de 3,9%), constipație (4,6% față de 2,6%), somnolență (3,4% față de 2,2%) și hipertensiune arterială (4,1% față de 2,8%).

Reacțiile adverse sunt prezentate în conformitate cu baza de date MedDRA clasificate pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de convenția de frecvență, după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ ), foarte rare ( $<1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 2 Reacții adverse din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață**

Clasa de aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții fungice
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate la medicament
Tulburări psihice	Frecvente	Somnolență
	Mai puțin frecvente	Confuzie, halucinații <sup>1</sup>
	Cu frecvență necunoscută	Reacții psihotice <sup>2</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli, tulburări de echilibru
	Mai puțin frecvente	Mers anormal
	Foarte rare	Convulsii
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială
	Mai puțin frecvente	Tromboză venoasă / tromboembolism
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Constipație
	Mai puțin frecvente	Vărsături
	Cu frecvență necunoscută	Pancreatită <sup>2</sup>
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Valori crescute ale testelor funcționale hepatice

	Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Tulburări generale și condiții la locul administrării	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Fatigabilitate

<sup>1</sup> Halucinații au fost observate în principal la pacienții cu boală Alzheimer severă.

<sup>2</sup> cazuri izolate raportate în experiența după punerea pe piață.

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresie, ideeație suicidară și sinucidere. În experiența ulterioară punerii pe piață, aceste evenimente au fost raportate la pacienții tratați cu memantină.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă.

Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Datele disponibile despre supradozajul cu memantină sunt limitate.

#### Simptome

Utilizarea de doze relativ mari (200 mg și respectiv 105 mg / zi, timp de 3 zile) a fost asociată fie numai cu simptome de oboseală, slăbiciune și / sau diaree, fie nu au existat simptome. În cazurile de supradozaj cu doze mai mici de 140 mg sau cu doze necunoscute, pacienții au manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central (stare de confuzie, astenie, somnolență, vertij, stare de agitație, agresivitate, halucinații și tulburări de mers) și/sau simptome gastro-intestinale (vărsături și diaree). În cel mai sever caz de supradozaj, pacientul a supraviețuit în cazul ingerării orale a unei doze totale de 2000 mg memantină și a prezentat manifestări la nivelul sistemului nervos central (comă timp de 10 zile și, mai târziu, diplopie și agitație). Pacientului i s-a administrat tratament simptomatic și s-a efectuat plasmafereză. Pacientul s-a recuperat fără sechele permanente.

Într-un alt caz de supradozaj sever, pacientul a supraviețuit și s-a recuperat. Acesta utilizase o doză de 400 mg memantină. Pacientul a manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central cum sunt stare de neliniște, psihoză, halucinații vizuale, tendință la convulsii, somnolență, stupoare și pierdere a conștienței.

#### Tratament

Tratamentul trebuie să fie simptomatic. Nu este disponibil un antidot specific. Trebuie utilizate proceduri clinice standard pentru îndepărtarea substanței active, cum sunt lavajul gastrică, administrarea de cărbune activat (întreruperea recirculării enterohepatice potențiale), acidifierea urinei, diureza forțată, după caz.

În caz de semne și simptome de suprastimulare generală a SNC, trebuie luat în considerare un tratament clinic simptomatic atent.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul demenței, alte medicamente pentru tratamentul demenței, codul ATC: N06DX01

Există dovezi din ce în ce mai semnificative că funcționarea defectuoasă a neurotransmisiei glutamatergice, în special la nivelul receptorilor NMDA, contribuie atât la exprimarea simptomelor, cât și la progresia bolii în demența neurodegenerativă.

Memantina este un antagonist necompetitiv, voltaj-dependent al receptorului NMDA, având o afinitate moderată. Memantina modulează efectele concentrațiilor patologice crescute ale glutamatului, cu efect tonic, care pot determina disfuncții neuronale.

### Studii clinice

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie la un grup de pacienți cu boală Alzheimer de intensitate moderată până la severă (valori inițiale ale scorurilor totale la MMSE, mini testul pentru examinarea stării mentale (MMSE), de 3-14) au fost incluși 252 pacienți tratați ambulatoriu. Studiul a arătat efectele benefice ale tratamentului cu memantină, comparativ cu administrarea de placebo, la 6 luni [(analiza cazurilor observate pe baza interviului medicului cu privire la impresia modificărilor (CIBICplus):  $p=0,025$ ; studiul global privind boala Alzheimer – activități zilnice (ADCS-ADLsev):  $p=0,003$ ; baterie de teste pentru afectare severă (SIB):  $p=0,002$ ].

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie, privind utilizarea memantinei în tratamentul bolii Alzheimer de intensitate ușoară până la moderată (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 10-22) au fost incluși 403 pacienți. Pacienții cărora li s-a administrat memantină au obținut rezultate semnificativ statistic mai bune decât cei cărora li s-a administrat placebo, în ceea ce privește criteriile de evaluare principale finale: scală de evaluare a bolii Alzheimer (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) și CIBICplus ( $p=0,004$ ) la ultima evaluare înainte de părăsirea studiului, în săptămâna 24 (LOCF). Într-un alt studiu cu monoterapie au fost randomizați un număr total de 470 pacienți cu boală Alzheimer de intensitate ușoară până la moderată (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 11-23). Într-o analiză primară definită ca prospectivă, nu a fost atinsă semnificația statistică în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare a eficacității, în săptămâna 24.

O metaanaliză a datelor provenind de la pacienții cu boală Alzheimer de intensitate moderată până la severă (scoruri totale MMSE < 20) incluși în șase studii de fază III, controlate cu placebo, cu durată de 6 luni (incluzând studiile efectuate la pacienții cărora li se administrează monoterapie și studiile efectuate la pacienți tratați cu o doză stabilă de inhibitori ai acetilcolinesterazei) au evidențiat că a existat un efect semnificativ statistic în favoarea tratamentului cu memantină în domeniul cognitiv, global și funcțional. Când au fost identificați pacienți care prezentau agravări concomitente ale statusului cu privire la toate cele trei domenii, rezultatele au arătat un efect statistic semnificativ al memantinei în prevenirea agravării bolii, pacienții cărora li s-a administrat placebo și care au prezentat agravare în toate cele 3 domenii fiind de două ori mai mulți decât cei tratați cu memantină (21% comparativ cu 11%,  $p<0,0001$ ).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Memantina are o biodisponibilitate absolută de aproximativ 100%.  $T_{max}$  este între 3 și 8 ore. Nu există nicio indicație că alimentele influențează absorbția memantinei.

### Distribuție

Administrarea de doze zilnice de 20 mg a determinat concentrații plasmatice la starea de echilibru ale memantinei cu valori cuprinse între 70 și 150 ng/ml (0,5-1  $\mu\text{mol/l}$ ), cu variații interindividuale mari. În cazul administrării unor doze de 5 mg până la 30 mg pe zi s-a obținut o valoare medie a raportului concentrațiilor lichid cefalorahidian (LCR)/plasmă de 0,52. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 10 l/kg. Aproximativ 45% din cantitatea de memantină se leagă de proteinele plasmatice.

### Metabolizare

La om, aproximativ 80% din memantina circulantă se găsește sub formă nemodificată. La om, metabolizii principali sunt N-3,5-dimetil-gludantan, un amestec izomeric de 4- și 6-hidroxi memantină și 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Niciunul dintre acești metaboliți nu prezintă activitate antagonistă

asupra NMDA. *In vitro*, nu a fost decelat niciun metabolit ca rezultat al metabolizării prin intermediul citocromului P450.

Într-un studiu în care s-a utilizat memantină marcată cu  $^{14}\text{C}$ , administrată oral, o valoare medie de 84% din doza administrată a fost recuperată în decurs de 20 zile, din care peste 99% a fost excretată pe cale renală.

### Eliminare

Memantina este eliminată monoexponențial, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare cuprins între 60 și 100 ore. La voluntarii cu funcție renală normală, clearance-ul total ( $\text{Cl}_{\text{tot}}$ ) a fost de 170 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>, iar o parte din clearance-ul renal total este realizat prin secreție tubulară. De asemenea, calea renală de eliminare implică și reabsorbția tubulară, mediată probabil de proteinele de transport ale cationilor. În cazul alcalinizării urinei, viteza de eliminare renală a memantinei poate fi redusă cu un factor de 7 - 9 (vezi pct. 4.4). Alcalinizarea urinei poate fi efectul unor modificări radicale ale dietei, de exemplu trecerea de la o dietă pe bază de carne la cea vegetariană sau poate fi obținută prin ingestia unor cantități mari de antiacide, care alcalinizează conținutul gastric.

### Liniaritate/Non-liniaritate

Studiile efectuate la voluntari au demonstrat o farmacocinetică liniară, în cazul administrării de doze cuprinse între 10 mg și 40 mg.

### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

La om, în cazul administrării unei doze de memantină de 20 mg pe zi, concentrațiile în lichidul cefalorahidian corespund valorii  $k_i$  (constanta de inhibare) a memantinei, care este de 0,5  $\mu\text{mol}$  în cortexul frontal.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile pe termen scurt efectuate la șobolani, memantina, ca și alți antagoniști NMDA, a indus vacuolizarea și necroza neuronală (leziuni Olney) numai după doze care determină concentrații plasmatice maxime foarte mari. Ataxia și alte semne preclinice au precedat vacuolizarea și necroza. Deoarece efectele nu au fost observate nici în studiile pe termen lung la efectuate rozătoare, nici la non-rozătoare, relevanța clinică a acestor constatări este necunoscută.

Modificările oculare au fost observate inconsecvent în studiile de toxicitate după doze repetate la rozătoare și câini, dar nu și la maimuțe. Examinările oftalmoscopice specifice din studiile clinice cu memantină nu au demonstrat modificări oculare.

Fosfolipidoza în macrofagele pulmonare indusă de acumularea de memantină în lizozomi a fost observată la rozătoare. Acest efect este cunoscut de la alte substanțe active cu proprietăți amfifile cationice. Există o posibilă relație între această acumulare și vacuolizarea observată la nivelul plămânilor. Acest efect a fost observat la rozătoare doar la doze mari. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor constatări.

Nu s-a observat nici o genotoxicitate după testarea memantinei în testele standard. Nu au existat dovezi de carcinogenitate în studiile de-a lungul vieții efectuate la șoareci și șobolani.

Memantina nu a fost teratogenă la șobolani și iepuri, chiar și la doze toxice materne și nu s-au observat efecte adverse ale memantinei asupra fertilității. La șobolani, reducerea creșterii fetale a fost observată la valori de expunere identice sau ușor mai mari decât expunerea la om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Nucleul comprimatului*

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Talc  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

*Filmul comprimatului*

Opadry II White 33G28707 care conține:

- Hipromeloză (E 464)
  - Dioxid de titan (E 171)
  - Lactoză monohidrat
  - Macrogol 3000
  - Triacetină
- Ceară de carnauba

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC- PVDC / Al conținând fie 7, fie 10 comprimate per blister.

Mărimi de ambalaj:

Cutie de carton care conține 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100 sau 112 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AS GRINDEKS  
Krustpils iela 53  
Rīga  
1057  
Letonia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16464/2026/01-13

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Februarie 2021

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2026

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2026