

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mabron retard 100 mg comprimate cu eliberare prelungită  
Mabron retard 150 mg comprimate cu eliberare prelungită  
Mabron retard 200 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat de Mabron retard 100 mg comprimate cu eliberare prelungită conține 100 mg clorhidrat de tramadol.

Fiecare comprimat de Mabron retard 150 mg comprimate cu eliberare prelungită conține 150 mg clorhidrat de tramadol.

Fiecare comprimat de Mabron retard 200 mg comprimate cu eliberare prelungită conține 200 mg clorhidrat de tramadol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Mabron retard 100 mg comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă cu diametru de 9,0 mm.

Mabron retard 150 mg comprimate oblongi, de culoare albă având o lungime de 14,3 mm.

Mabron retard 200 mg comprimate oblongi, de culoare albă având o lungime de 17,0 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul durerilor de intensitate moderată până la severă.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Calea de administrare

Orală

##### Doze:

Doza trebuie individualizată în funcție de severitatea durerii și de răspunsul clinic al pacientului.

Dacă nu există prescripții, Mabron retard trebuie administrat după cum urmează:

*Adulți și adolescenți peste 12 ani:*

Doza inițială uzuală este de 100 mg, de două ori pe zi, dimineața și seara.

În funcție de necesitățile pacientului, doza următoare poate fi administrată în mai puțin de 12 ore, **dar nu trebuie administrată la mai puțin de 8 ore după doza anterioară.**

Dacă durerea persistă, doza poate fi crescută la:

-un comprimat de 150 mg, de două ori pe zi sau

-un comprimat de 200 mg, de două ori pe zi.

Mabron retard trebuie înghițite întregi, fără a le sparge sau a le mesteca, independent de masă, cu o cantitate suficientă de lichid.

Doza folosită trebuie să fie cea mai mică doza care să asigure efectul analgezic.

O doză zilnică de 400 mg este, de obicei suficientă, exceptând cazul unor circumstanțe clinice.

Nu se va utiliza Mabron retard pentru o perioadă mai mare decât este necesar.

În cazul în care se face un tratament mai îndelungat cu tramadol, trebuie făcută o monitorizare atentă și cu regularitate (dacă este necesar cu întreruperea tratamentului) pentru a stabili dacă, și în ce măsură, tratamentul se poate continua.

*Copii*

Mabron retard nu se folosește în cazul copiilor sub 12 ani.

*Vârstnici*

În cazul pacienților vârstnici (cu vârsta sub 75 ani) fără nicio manifestare clinică de insuficiență hepatică sau renală, nu este necesară ajustarea dozelor. În cazul pacienților în vârstă (peste 75 ani), eliminarea poate fi întârziată, caz în care intervalele de administrare trebuie prelungite.

*Insuficiență renală, dializă și insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică severă, utilizarea Mabron retard nu este recomandată.

În aceste cazuri, trebuie luată în considerare ajustarea intervalelor de administrare a dozelor.

### **4.3 Contraindicații**

Mabron retard nu trebuie administrat în următoarele cazuri:

-hipersensibilitate la tramadol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;

-intoxicație acută cu alcool, hipnotice, analgezice, opioizi sau medicamente psihotrope;

-la pacienții care primesc medicamente IMAO sau la mai puțin de 2 săptămâni după încetarea administrării de IMAO;

-la pacienții cu epilepsie care nu este adecvat controlată prin tratament;

Mabron retard nu trebuie folosit pentru tratamentul de întrerupere a narcoticelor.

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

Mabron retard trebuie administrat cu precauție la pacienții dependenți de opioide, pacienții care au suferit o rănire la cap, șoc, scăderea nivelului de conștiență de cauză necunoscută, deprimarea respirației sau creșterea presiunii intracraniene, pacienții cu insuficiență hepatică sau renală moderată până la severă.

Mabron retard nu trebuie administrat în combinație cu alcool.

La pacienții susceptibili la opioide medicamentul trebuie administrat cu prudență.

Au fost raportate convulsii la doze terapeutice iar riscul poate fi crescut la doze care depășesc doza limită superioară zilnică (400 mg).

Riscul apariției convulsiilor poate fi crescut la pacienții care iau tramadol concomitent cu medicamentele care reduc pragul convulsivant (vezi pct. 4.5). Pacienții cu epilepsie în istoric sau care sunt susceptibili la convulsii trebuie tratați cu tramadol doar dacă există motive întemeiate.

Tramadolul are un potențial scăzut de dependență. La o administrare îndelungată, se pot instala toleranța, dependența psihică și fizică. La pacienții cu tendință la abuz de droguri sau dependență, tratamentul trebuie să fie de scurtă durată și sub o strictă supraveghere medicală.

Tramadolul nu este un substituent corespunzător la persoanele dependente de opioide.

Deși este un agonist opioid, medicamentul nu determină remiterea simptomelor care apar la întreruperea morfinei.

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

##### **Tramadol/IMAO**

Administrarea concomitentă cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) sau la mai puțin de 14 zile de la terminarea tratamentului cu IMAO este contraindicată (crește riscul sindromului serotoninergic, cu afectarea sistemului nervos central precum și a centrilor respiratori și circulatori, reacții adverse ce pot pune viața în pericol vezi pct. 4.3)

##### **Tramadol/Alte substanțe cu acțiune centrală**

La administrarea concomitentă a tramadolului cu alte medicamente cu acțiune centrală, inclusiv alcool, se va lua în considerare un potențial efect asupra SNC (vezi pct. 4.8).

##### **Tramadol/Enzimă inhibitoare sau inductoare**

Rezultatele studiilor de farmacocinetică au demonstrat că nu s-au evidențiat interacțiuni prin utilizarea concomitentă sau anterioară de cimetidina (enzimă inhibitoare). Administrarea concomitentă sau anterioară de carbamazepină (enzimă inductoare) poate reduce sau scurta durata efectului analgezic.

##### **Tramadol/Agoniști sau antagoniști opioizi**

Utilizarea combinată a opioizilor agoniști-antagoniști (de exemplu buprenorfine, nalbufine, pentazocine) cu tramadol nu se recomandă, deoarece este posibil ca efectul analgezic al componentei agoniste să fie atenuat în aceste circumstanțe.

##### **Tramadol/Medicamente ce scad pragul convulsivant**

Tramadol poate induce convulsii și poate crește potențialul inhibitorilor recaptării selective de serotonină, a antidepresivelor triciclice, a antipsihoticelor și a altor medicamente care scad pragul convulsivant.

##### **Tramadol/Medicamente Serotoninergice**

Au fost raportate cazuri izolate de sindrom serotoninergic prin administrarea concomitentă de tramadol și alți agenți serotoninergici cum ar fi inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI). Sindromul serotoninergic se manifestă prin confuzii, neliniște, febră, transpirații, ataxie, hiperreflexie, mioclonie și diaree. Retragerea utilizării agenților serotoninergici va produce o îmbunătățire rapidă a simptomelor. Acest lucru depinde de natura și severitatea simptomelor, dacă se ia în considerare tratamentul medicamentos.

##### **Tramadol/Derivați cumarinici**

Se recomandă precauție în timpul tratamentului concomitent de tramadol cu derivați cumarinici (ex. warfarina), datorită creșterii valorilor INR și echimozelor la unii pacienți.

##### **Tramadol/Inhibitori CYP3A4**

Unele medicamente cu un cunoscut efect inhibitor asupra CYP3A4, cum ar fi ketoconazolul și eritromicina, pot inhiba metabolizarea tramadolului (N-demetilare) și de asemenea a metabolitului său activ O-demetil-tramadol.

Rezultatele clinice ale acestor interacțiuni nu au fost investigate (vezi pct. 4.8).

## **Tramadol/Ondansetron**

Efectul analgezic al tramadolului este în parte mediat prin reinhibarea - asimilarea de noradrenalină și consolidarea eliberării de serotonină (5 - HT). În cadrul studiilor de aplicare pre - sau postoperatorie a receptorului antagonist 5 antiemetice - HT3, a crescut cerința de tramadol la pacienții cu durere post-operatorie.

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

#### *Sarcina*

Testele efectuate la animale, folosind concentrații foarte mari de tramadol, au arătat efecte asupra dezvoltării organelor, formării oaselor și mortalității neonatale. Nu s-au raportat efecte teratogene. Tramadolul traversează placentă și nu există date suficiente care să susțină siguranța utilizării tramadolului în sarcină. Administrarea repetată a tramadolului în timpul sarcinii poate duce la toleranță crescută la tramadol la făt și în consecință la simptome de sevraj la nou-născut după naștere, ca o consecință a toleranței. Mabron retard nu trebuie administrat în timpul sarcinii.

Tramadolul se administrează înainte sau în timpul nașterii fără a afecta contractilitatea uterină. La nou-născuți, poate induce modificări ale frecvenței respiratorii care, de obicei, nu este relevantă clinic.

#### *Alăptarea*

Aproximativ 0.1% din doza de tramadol administrată se excretă în laptele matern.

Comprimatele de Mabron retard nu sunt recomandate în timpul alăptării.

De obicei, nu este necesară întreruperea alăptării în cazul unei singure administrări de tramadol.

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

Mabron retard are influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce mașini sau de a opera utilaje. Acest lucru este în special aplicabil atunci când se administrează în combinații cu alte medicamente psihotrope.

### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență pe aparate, sisteme și organe.

Grupele de frecvență sunt definite conform convenției următoare:

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).

Cele mai obișnuite reacții adverse ale medicamentului sunt greața și amețeala, ambele apărând la mai mult de 10% dintre pacienți.

#### *Tulburări cardiace:*

*Mai puțin frecvente*- efecte asupra reglării cardiovasculare (palpitații, tahicardie, hipotensiune posturală sau colaps cardiovascular).

Aceste efecte adverse pot să apară în special la administrarea intravenoasă la pacienții care sunt stresați fizic.

*Rare*- bradicardie, creșterea presiunii sanguine.

#### *Tulburări ale sistemului nervos:*

*Foarte frecvente* – amețeli;

*Frecvente* - cefalee, somnolență;

*Rare*- modificări ale apetitului, parestezie, tremor, deprimare respiratorie, convulsii epileptiforme, sincope.

Dacă dozele recomandate sunt depășite considerabil și sunt administrate concomitent cu alte substanțe cu efect deprimant central, poate să apară deprimarea respiratorie (vezi 4.5).

Convulsiile epileptiforme au apărut în principal după administrarea dozelor mari de tramadol sau după tratamentul concomitent cu alte medicamente, care pot să reducă limita convulsiilor sau care ele însele induc convulsii cerebrale (vezi 4.4 și 4.5).

*Tulburări psihice:*

*Rare-* halucinații, confuzie, tulburări de somn și coșmaruri. Efectele adverse psihice pot varia individual în intensitate și natură (funcție de personalitate și de durata medicației). Acestea includ schimbări ale dispoziției (de obicei euforie, ocazional disforie), schimbări în activitate (de obicei reprimare, ocazional creștere) și schimbări ale capacității cognitive și senzoriale (de exemplu comportament decizional, tulburări de percepție).

*Tulburări oculare:*

*Rare-* vedere neclară

*Tulburări respiratorii:*

A fost raportată, de asemenea, înrăutățirea astmului deși nu a fost stabilită o relație cauzală.

*Tulburări gastro-intestinale:*

*Foarte frecvente* - greață, vărsături;

*Frecvente-* constipație, xerostomie;

*Mai puțin frecvente-* vărsături, balonări.

*Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat:*

*Frecvente-*hipersudorație;

*Mai puțin frecvente-* reacții cutanate (prurit, rash, urticarie).

*Tulburări musculo-scheletale și a țesuturilor adiacente:*

*Rare-* slăbiciune musculară.

*Tulburări hepato-biliare:*

*Foarte rare-* creșterea valorilor enzimelor hepatice, după utilizarea tramadolului.

*Tulburări ale sistemului renal și urinar:*

*Rare-* tulburări de micțiune (dificultăți de urinare și retenție urinară).

*Tulburări ale sistemului imunitar:*

*Rare* - reacții alergice (de exemplu dispnee, bronhospasm, wheezing, edem angioneurotic) și anafilaxie.

*Reacții adverse generale:*

*Frecvente-* fatigabilitate.

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

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

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

## 4.9 Supradozaj

## Simptome

La intoxicația cu tramadol, în principiu apar aceleași simptome ca și în cazul tuturor celorlalte analgezice cu acțiune centrală (opioide). În particular acestea includ mioză, vărsături, colaps cardiovascular, pierderea treptată a cunoștinței ducând până la comă, convulsii, deprimare respiratorie ducând până la stop respirator.

## Tratament

Sunt aplicabile măsuri generale de urgență.

Menținerea căilor respiratorii superioare (aspirație), menținerea respirației și a circulației cardiovasculare, în funcție de simptome.

Golirea stomacului prin inducerea vomiei (pacientul trebuie să fie conștient) sau prin apăsarea stomacului.

Pentru deprimarea respiratorie, antidotul este naloxona.

La teste la animale s-a demonstrat că naloxona nu este eficientă împotriva convulsiilor.

În acest caz trebuie administrat diazepam intravenos.

Tramadol este îndepărtat din plasmă numai în cantități minime prin hemodializă, hemofiltrare sau hemoperfuzie.

În consecință, tratamentul supradozării acute a tramadolului folosind numai hemodializa sau hemofiltrarea nu sunt modalități potrivite de detoxifiere.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Analgezice, alte opioide, codul ATC N02AX02.

Tramadol este un analgezic opioid cu acțiune centrală.

Este un agonist complet, non-selectiv al receptorilor opioizi  $\mu$ -,  $\delta$ - și  $\kappa$ -, cu o afinitate mai ridicată pentru  $\mu$ -receptori. Alte mecanisme care contribuie la efectul analgezic sunt inhibarea recaptării neuronale a noradrenalinei și activarea eliberării serotoninei.

Tramadol are acțiune antitusivă.

Contrar morfinei, tramadolul nu deprimă respirația într-un interval larg al dozelor analgezice.

În plus, motilitatea gastrică nu este influențată.

Acțiunea asupra sistemului cardiovascular se pare ca este minoră.

Activitatea tramadolului este raportată ca fiind 1/10 – 1/6 din cea a morfinei.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Absorbție*

Mai mult de 90% din tramadol este absorbit după administrarea orală.

Biodisponibilitatea medie absolută este de aproximativ 70%, indiferent de administrarea concomitentă cu alimente.

Diferența între tramadolul absorbit și cel disponibil nemetabolizat se datorează probabil efectului scăzut de trecere în primul tract. Efectul de primă trecere după administrare orală este de maxim 30%.

#### *Distribuție*

Tramadol are o afinitate tisulară ridicată ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40l$ ). Legarea de proteine este de aproximativ 20%.

După administrarea a 100 mg comprimate cu eliberare prelungită, concentrația plasmatică maximă  $C_{max}$  141  $\pm$  40 ng/ml este atinsă după 4,9 ore. După administrarea a 200 mg comprimate cu eliberare prelungită, o concentrație plasmatică maximă  $C_{max}$  260  $\pm$  62 ng/ml este atinsă după 4,8 ore.

### Metabolizare

Tramadol trece bariera hematoencefalică și bariera placentară. Foarte mici cantități de substanță și derivații săi o-dimetilici se găsesc în laptele matern (0,1% și respectiv 0,02% din doza aplicată).

Timpul de înjumătățire  $t_{1/2}$  β este de aproximativ 6 ore, indiferent de modul de administrare. La pacienții mai mari de 75 ani, acesta poate fi prelungit cu un factor de 1,4.

La oameni, tramadol este în principal metabolizat prin N și O demetilare și prin conjugarea produselor O-demetilat cu acid glucuronic. Numai O-dimetiltramadol este farmacologic activ. Există diferențe cantitative inter-individuale considerabile între alți metaboliți. Până acum au fost găsiți în urină 11 metaboliți.

Experimentele la animale au arătat ca O-dimetiltramadol este mai activ decât substanțele de bază cu un factor de 2-4. Timpul de înjumătățire al acestuia  $t_{1/2}$  β (6 voluntari sănătoși) este de 7,9 ore (5,4-9,6 ore) și este aproximativ acela al tramadolului.

Inhibarea uneia sau a ambelor izoenzime ale citocromului P450, CYP3A4 și CYP2D6 implicate în metabolismul tramadolului poate afecta concentrația plasmatică a tramadolului sau a metaboliților săi activi. Nu sunt cunoscute consecințele clinice ale unor astfel de interacțiuni.

### Eliminare

Tramadol și metaboliții săi sunt aproape complet excretați prin rinichi. Excreția urinară cumulativă este de 90% din radioactivitatea totală a dozei administrate. În cazul afectării funcției renale și hepatice timpul de înjumătățire poate fi ușor prelungit. La pacienții cu ciroză hepatică, au fost determinați timpii de înjumătățire de  $13,3 \pm 4,9$  (tramadol) și  $18,5 \pm 9,4$  ore (O-dimetil tramadol) și în caz extrem 22,3 ore și respectiv 36 ore. La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei  $<5$  ml/min), valorile au fost de  $11 \pm 3,2$  ore și  $16,9 \pm 3$  ore și în caz extrem 19,5 ore și respectiv 43,2 ore.

### Linearitate/Non-linearitate

Tramadol are un profil farmacocinetic liniar în domeniul dozelor terapeutice.

Relația dintre concentrațiile serice și efectul analgezic este în funcție de doză, dar variază considerabil în cazuri izolate. O concentrație serică de 100-300 mg/ml este de obicei eficientă.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

La administrarea orală și parenterală repetată a tramadolului timp de 6-26 săptămâni la șobolani și câini, precum și timp de 12 luni la câini, nu există indicii de schimbări cauzate de substanță în experimentele hematologice, clinico-chimice și histologice.

După doze ridicate, neapropiate de dozele terapeutice, au apărut simptome centrale: neliniște, salivăție, convulsii, creșteri mici în greutate.

Șobolani și câinii tolerează doze orale de 20 mg/kg corp, respectiv 10 mg/kg corp, câinii tolerează de asemenea și doze de 20 mg/kg corp administrate rectal.

Dozele de tramadol de 50 mg/kg/zi produc intoxicația mamei la șobolani și au ca rezultat o mortalitate crescută la șobolani nou născuți.

La șobolani tineri au apărut tulburări de dezvoltare precum deficiențe de osificare, deschideri întârziate ale vaginului sau ale ochilor. Nu a fost influențată fertilitatea șobolanilor masculi.

În orice caz, s-a redus procentul femelelor cu pui tineri după administrarea de doze mari (de ex. 50 mg/kg/zi).

La iepuri, au apărut efecte toxice la administrarea la mame a 125 mg/kg și anomalii scheletale la urmași.

În unele sisteme de testare *in-vitro* există un raport asupra efectelor mutagene.

În experimentele *in-vivo* nu a existat nicio indicație asupra efectelor mutagene. Pe baza cunoștințelor disponibile până în prezent, nu este clar dacă tramadol are potențial mutagenic.

Au fost efectuate experimente pe șobolani și șoareci cu privire la potențialul cancerigen al tramadolului.

În cadrul testelor efectuate pe șobolani nu s-a putut demonstra că substanța mărește posibilitatea de apariție a tumorilor.

La testele pe șoareci a fost stabilită o incidență crescută a adenoamelor celulelor hepatice la masculi (în funcție de doză, cu o creștere semnificativă de 15 mg/kg) și o creștere a apariției de tumori la plămâni la femele pentru toate dozele selectate (semnificativă dar nu dependentă de doze).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidrogen fosfat de calciu dihidrat  
Hidroxiopropilceluloza  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu se cunosc

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Cutie cu blistere: 3 ani  
Cutie cu un flacon: - medicamentul ambalat pentru comercializare: 3 ani  
- medicamentul după prima deschidere a flaconului: 6 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Nu sunt necesare condiții speciale.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 1 blister din PVC/Al a 10 comprimate cu eliberare prelungită.  
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.  
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită  
Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită  
Cutie cu 6 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită  
Cutie cu 9 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită  
Cutie cu 10 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită  
Cutie cu 12 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită  
Cutie cu 18 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită  
Cutie cu 50 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu 1 blister din PVC/Al cu sistem de închidere securizat pentru copii a 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu 2, blistere din PVC/Al cu sistem de închidere securizat pentru copii, a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu 3 blistere din PVC opac/Al cu sistem de închidere securizat pentru copii, a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu 5 blistere din PVC opac/Al cu sistem de închidere securizat pentru copii, a 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu 6 blistere din PVC opac/Al cu sistem de închidere securizat pentru copii, a 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu 9 blistere din PVC opac/Al cu sistem de închidere securizat pentru copii, a 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu 10 blistere din PVC opac/Al cu sistem de închidere securizat pentru copii, a 10 comprimate cu eliberare prelungită.



Cutie cu 12 blistere din PVC opac/Al cu sistem de închidere securizat pentru copii, a 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu 18 blistere din PVC opac/Al cu sistem de închidere securizat pentru copii, a 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu 50 blistere din PVC opac/Al cu sistem de închidere securizat pentru copii, a 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu un flacon din PP cu capac din PE care conține 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu un flacon din PP cu capac din PE care conține 20 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu un flacon din PP cu capac din PE care conține 30 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu un flacon din PP cu capac din PE care conține 50 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu un flacon din PP cu capac din PE care conține 60 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu un flacon din PP cu capac din PE care conține 90 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu un flacon din PP cu capac din PE care conține 100 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu un flacon din PP cu capac din PE care conține 120 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu un flacon din PP cu capac din PE care conține 180 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu un flacon din PP cu capac din PE care conține 500 comprimate cu eliberare prelungită.

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

Medochemie Ltd,  
1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol  
Cipru

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

12340/2019/01-30

12341/2019/01-30

12342/2019/01-30

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .