RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Memantina Aluzime 5 mg comprimidos revestidos por película.
Memantina Aluzime 10 mg comprimidos revestidos por película.
Memantina Aluzime 15 mg comprimidos revestidos por película.
Memantina Aluzime 20 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 4,15 mg de memantina.
Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 8,31 mg de memantina.
Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 12,46 mg de memantina.
Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de cloridrato de memantina, equivalente a 16,62 mg de memantina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:
Cada comprimido de 5 mg contém 0,48 mg de sódio (sob a forma de croscarmelose sódica).
Cada comprimido de 10 mg contém 0,96 mg de sódio (sob a forma de croscarmelose sódica).
Cada comprimido de 15 mg contém 1,44 mg de sódio (sob a forma de croscarmelose sódica).
Cada comprimido de 20 mg contém 1,92 mg de sódio (sob a forma de croscarmelose sódica).

Cada comprimido de Memantina Aluzime 20 mg contém 0,04 mg de laca de alumínio amarelo-sol FCF (E 110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Memantina Aluzime 5 mg comprimidos revestidos por película apresentam-se como comprimidos revestidos por película, brancos, biconvexos e elípticos.
Memantina Aluzime 10 mg comprimidos revestidos por película apresentam-se como comprimidos revestidos por película, brancos, biconvexos e oblongos, ranhurados numa das faces. O comprimido pode ser dividido em metades iguais.
Memantina Aluzime 15 mg comprimidos revestidos por película apresentam-se como comprimidos revestidos por película, amarelos, biconvexos e elípticos.
Memantina Aluzime 20 mg comprimidos revestidos por película apresentam-se como comprimidos revestidos por película, rosa alaranjados, biconvexos e elípticos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de doentes adultos com doença de Alzheimer moderada a grave.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da demência de Alzheimer.

Posologia

A terapêutica só deve ser iniciada se estiver disponível um prestador de cuidados para monitorizar regularmente a toma do medicamento pelo doente. O diagnóstico deve ser realizado de acordo com as diretrizes atuais. A tolerância e a dose de memantina devem ser reavaliadas regularmente, preferencialmente três meses após o início do tratamento. Consequentemente, o benefício clínico da memantina e a tolerância do doente ao tratamento devem ser reavaliados regularmente de acordo com as normas orientadoras clínicas atuais. O tratamento de manutenção pode ser continuado enquanto existir benefício terapêutico e o doente tolerar o tratamento com memantina. A descontinuação de memantina deverá ser considerada quando o efeito terapêutico deixar de ser evidente ou quando o doente não tolerar o tratamento.

Adultos:

Titulação da dose

A dose inicial recomendada é de 5 mg por dia, sendo aumentada gradualmente durante as primeiras 4 semanas de tratamento, atingindo a dose de manutenção recomendada, segundo o método seguinte:

Semana 1 (dia 1-7):
O doente deve tomar 1 comprimido revestido por película de 5 mg por dia (brancos, biconvexos e elípticos) durante 7 dias.

Semana 2 (dia 8-14):
O doente deve tomar 1 comprimido revestido por película de 10 mg por dia (brancos, biconvexos e oblongos, ranhurados numa das faces) durante 7 dias.

Semana 3 (dia 15-21):
O doente deve tomar 1 comprimido revestido por película de 15 mg por dia (amarelos, biconvexos e elípticos) durante 7 dias.

Semana 4 e seguintes:
O doente deve tomar 1 comprimido revestido por película de 20 mg por dia (rosa alaranjados, biconvexos e elípticos) durante 7 dias.

Dose de manutenção
A dose de manutenção recomendada é de 20 mg por dia.

População idosa:

Com base nos estudos clínicos, a dose recomendada para doentes de idade superior a 65 anos é de 20 mg por dia (dois comprimidos revestidos por película de 10 mg, uma vez por dia) tal como descrito anteriormente.

Compromisso renal: Em doentes com a função renal ligeiramente alterada (depuração da creatinina 50-80 ml/min) não é necessário ajuste de dose. Em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina de 30 - 49 ml/min), a dose diária deverá ser 10 mg por dia. Se bem tolerada após, pelo menos, 7 dias de tratamento, a dose deverá ser aumentada até 20 mg/dia de acordo com o esquema de titulação padrão. Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 5-29 ml/min) a dose diária deverá ser de 10 mg por dia.

Compromisso hepático: Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (Child- Pugh A e Child-Pugh B) não há necessidade de ajuste de dose. Não estão disponíveis dados de utilização de memantina em doentes com compromisso hepático grave. A administração de Memantina Aluzime não é recomendada a doentes com compromisso hepático grave.

População pediátrica:
Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Memantina Aluzime deve ser administrado uma vez por dia via oral e deve ser tomado à mesma hora de cada dia. Os comprimidos revestidos por película podem ser tomados com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

É recomendada precaução em doentes com epilepsia, com antecedentes de episódios convulsivos ou com fatores predisponentes para epilepsia.

A utilização concomitante de antagonistas do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA), tais como a amantadina, cetamina ou o dextrometorfano, deverá ser evitada. Estas substâncias atuam no mesmo sistema recetor que a memantina e, por essa razão, as reações adversas principalmente relacionadas com o sistema nervoso central (SNC) poderão ser mais frequentes ou mais acentuadas (ver também a secção 4.5).

Alguns fatores que podem elevar o pH da urina (ver secção 5.2 “Eliminação”) requererão uma monitorização cuidadosa do doente. Estes fatores incluem mudanças drásticas na dieta, por exemplo uma mudança de dieta carnívora para vegetariana ou a toma em grande quantidade de produtos gástricos tampão com efeito alcalinizante. Para além disso, o pH da urina pode ser elevado por episódios de acidose tubular renal (ATR) ou infeções graves das vias urinárias provocadas por bactérias Proteus.

Na maioria dos estudos clínicos, foram excluídos de participar os doentes com enfarte do miocárdio recente, compromisso cardíaco congestivo descompensado (NYHA III-IV) ou com hipertensão não

controlada. Consequentemente, os dados disponíveis são limitados e os doentes nestas condições devem ser supervisionados cuidadosamente.

Excipientes
Memantina Aluzime contém laca de alumínio amarelo-sol FCF (E 110)
A laca de alumínio amarelo-sol FCF (E 110) pode causara reações alérgicas.
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Devido aos efeitos farmacológicos e ao mecanismo de ação da memantina, poderão ocorrer as seguintes interações:

• O modo de ação sugere que os efeitos da L-dopa, dos agonistas dopaminérgicos e dos anticolinérgicos poderão ser amplificados pelo tratamento concomitante com antagonistas NMDA, como a memantina. Os efeitos de barbitúricos e neurolépticos poderão ser reduzidos. A administração concomitante de memantina e dos agentes antiespasmódicos, dantroleno ou baclofeno, pode alterar os efeitos destes medicamentos, podendo ser necessário um ajuste da dose.
• A utilização concomitante de memantina e amantadina deverá ser evitada, devido ao risco de psicose farmacotóxica. Ambas as substâncias são antagonistas do NMDA, quimicamente relacionados. A mesma recomendação poderá aplicar-se para a cetamina e o dextrometorfano (ver também secção 4.4). Existe um relatório de caso clínico publicado de um possível risco da combinação da memantina com fenitoína.
• Outras substâncias ativas, como a cimetidina, ranitidina, procaínamida, quinidina, quinina e nicotina, que utilizam o mesmo sistema de transporte renal de catiões que a amantadina, também poderão interagir com a memantina, conduzindo a um risco potencial de aumento dos seus níveis séricos.
• É possível que haja uma redução dos níveis séricos da hidroclorotiazida (HCT), quando esta, ou qualquer combinação contendo hidroclorotiazida, são administradas concomitantemente com memantina.
• No âmbito da experiência pós-comercialização foram notificados casos isolados de aumento do quociente normalizado internacional (INR) em doentes tratados concomitantemente com varfarina. Embora não tenha sido comprovada a existência de uma relação causal, aconselha-se uma monitorização rigorosa do tempo de protrombina ou do INR em doentes a tomar simultaneamente anticoagulantes orais.

Em estudos farmacocinéticos (PK) de dose única realizados em sujeitos jovens e saudáveis, não se observou qualquer interação relevante substância ativa / substância ativa da memantina com gliburide/metformina ou com o donepezilo.

Num estudo clínico em indivíduos jovens e saudáveis não se observou qualquer efeito relevante da memantina na farmacocinética da galantamina.

A memantina não inibiu as CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, a flavina monoxigenase, epóxido hidrolase ou a sulfatação in vitro.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de memantina em mulheres grávidas, é limitada ou inexistentes. Estudos em animais, indicam potencialidade para a redução do crescimento intrauterino a níveis de exposição idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. A memantina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que seja absolutamente necessária.

Amamentação

Não se sabe se a memantina é excretada no leite humano, embora, tendo em consideração a lipofilia da substância, seja provável que esta excreção possa ocorrer. Mulheres que tomem memantina não devem amamentar.

Fertilidade

Não foram observadas reações adversas da memantina na fertilidade masculina e feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Normalmente, a doença de Alzheimer moderada a grave provoca perturbações na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Para além disso, os efeitos de Memantina Aluzime sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados, pelo que os doentes em ambulatório devem ser avisados para terem cuidados especiais.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos estudos clínicos sobre demência ligeira a grave, envolvendo 1784 doentes tratados com memantina e 1595 doentes tratados com placebo, as taxas globais de incidência de reações adversas com memantina não foram diferentes das do tratamento com placebo; as reações adversas foram normalmente de gravidade ligeira a moderada. As reações adversas mais frequentes e que registaram uma maior incidência no grupo de memantina do que no grupo placebo foram tonturas (6,3% vs 5,6%, respetivamente), cefaleias (5,22% vs 3,9%), obstipação (4,6% vs 2,6%), sonolência (3,4% vs 2,2%) e hipertensão (4,1% vs 2,8%).

Lista tabelada das reações adversas

A tabela seguinte lista todas as reações adversas registadas durante os estudos clínicos com memantina e desde que foi introduzido no mercado.

As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos, usando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100 a <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100), raros (≥1/10.000 a <1/1.000) e muito raros (<1/10.000), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Infeções e Infestações	Pouco frequentes	Infeções Fúngicas
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade ao medicamento
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Sonolência
	Pouco frequentes	Confusão
	Pouco frequentes	Alucinações[1]
	Desconhecido	Reações psicóticas[2]
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas
	Frequentes	Perturbações do equilíbrio

	Pouco frequentes Muito raros	Alterações no modo de andar Convulsões
Cardiopatias	Pouco frequentes	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias	Frequentes Pouco frequentes	Hipertensão Trombose venosa/tromboembolia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia
Doenças gastrointestinais	Frequentes Pouco frequentes Desconhecido	Obstipação Vómitos Pancreatite[2]
Doenças Hepatobiliares	Frequentes Desconhecido	Teste de função hepática aumentado Hepatite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes Pouco frequentes	Cefaleias Fadiga

[1] As alucinações foram essencialmente observadas em doentes com doença de Alzheimer grave.
[2] Casos isolados notificados no âmbito da experiência pós-comercialização.

A doença de Alzheimer tem sido associada a depressão, ideação suicida e suicídio. Na fase de experiência pós-comercialização estas reações foram notificadas em doentes tratados com memantina.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 71 40
Fax: + 351 21 798 73 97
Sítio da internet: http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Existe experiência limitada de sobredosagem obtida a partir dos estudos clínicos e experiência pós-comercialização.

Sintomas: Sobredosagens relativamente acentuadas (200 mg e 105 mg/dia durante 3 dias, respetivamente) têm sido associadas a sintomas de cansaço, fraqueza e/ou diarreia ou a nenhum sintoma. Em casos de sobredosagem abaixo dos 140 mg, ou de dose desconhecida, os doentes revelaram sintomas com origem no sistema nervoso central (confusão, torpor, sonolência, vertigens, instabilidade psicomotora, agressão, alucinações e alterações na forma de andar) e/ou de origem gastrointestinal (vómitos e diarreia).

No caso mais extremo de sobredosagem, o doente sobreviveu a uma toma oral de um total de 2000 mg de memantina com efeitos no sistema nervoso central (coma durante 10 dias, seguido de diplopia e instabilidade psicomotora). O doente recebeu tratamento sintomático e plasmaforese. O doente recuperou sem sequelas permanentes.

Num outro caso de sobredosagem acentuada, o doente também sobreviveu e recuperou. O doente recebeu 400 mg de memantina oral. O doente apresentou sintomas relacionados com o sistema nervoso central tais como instabilidade psicomotora, psicose, alucinações visuais, proconvulsões, sonolência, estupor e perda de consciência.

Tratamento: Em caso de sobredosagem, o tratamento deverá ser sintomático. Não está disponível nenhum antídoto específico para intoxicações e sobredosagens. Devem ser utilizados sempre que apropriado os procedimentos clínicos standard para a remoção da substância ativa, como por exemplo lavagem gástrica, carbo medicinalis (interrupção da recirculação enterohepática potencial), acidificação da urina ou diurese forçada.

Em caso de sinais e sintomas de sobrestimulação geral de Sistema Nervoso Central (SNC), deverá ser considerado um tratamento clínico sintomático cuidadoso.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicoanalépticos. Outros fármacos antidemência, código ATC: N06DX01.

Existem cada vez mais evidências de que as perturbações na neurotransmissão glutamatérgica, especialmente nos recetores NMDA, contribuem para a expressão dos sintomas e para a evolução da doença na demência neurodegenerativa.

A memantina é um antagonista não competitivo de recetores NMDA, de afinidade moderada e dependente da voltagem. Modula os efeitos de níveis tónicos patologicamente elevados de glutamato que poderão levar à disfunção neuronal.

Estudos clínicos: Num estudo piloto de utilização da memantina em monoterapia levado a cabo numa população de doentes com doença de Alzheimer moderada a grave (resultados totais basais do mini exame do estado mental (MMSE) compreendidos entre 3 e 14) foi incluído um total de 252 doentes em ambulatório. O estudo demonstrou efeitos benéficos da memantina em comparação com o placebo aos 6 meses (análise dos casos observados pela impressão de alteração baseada na entrevista do clínico (CIBIC-plus): p=0.025; estudo cooperativo da doença de Alzheimer – atividades da vida diária ADCS-ADLsev): p=0.003; painel de avaliação de incapacidade grave (SIB): p=0.002).

Um estudo piloto de utilização da memantina em monoterapia no tratamento da doença de Alzheimer ligeira a moderada (resultados totais basais do MMSE compreendidos entre 10 e 22) incluiu 403 doentes. Os doentes tratados com memantina apresentaram um efeito estatisticamente significativo melhor do que os doentes que receberam placebo, relativamente aos parâmetros primários: escala de avaliação da doença de Alzheimer (ADAS-cog) (p=0.003) e CIBIC-plus (p=0.004) na Semana 24 com base na observação mais recente (LOCF). Num outro estudo em monoterapia na doença de Alzheimer ligeira a moderada, foi randomizado um total de 470 doentes

(resultados totais basais do MMSE de 11 a 23). Na análise primária definida prospetivamente, não se observou significância estatística relativamente aos parâmetros de eficácia primários na Semana 24.

A meta-análise dos dados dos doentes com doença de Alzheimer moderada a grave (resultados totais basais de MMSE abaixo de 20), resultante dos 6 estudos clínicos de fase III, controlados com placebo, com 6 meses de duração (incluindo estudos em monoterapia e estudos nos quais os doentes recebiam uma dose fixa de um inibidor da acetilcolinesterase) demonstrou a existência de um efeito estatisticamente significativo a favor da memantina como tratamento nos domínios cognitivo, global e funcional. Nos casos em que os doentes apresentavam um agravamento simultâneo nos três domínios, verificou-se um benefício estatisticamente significativo da memantina na prevenção do agravamento clínico, uma vez que houve 2 vezes mais doentes do grupo placebo a apresentar sinais de agravamento nos três domínios do que no grupo da memantina (21% vs 11%, $p<0.0001$).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:
A memantina tem uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 100%. O t_{max} situa-se entre 3 e 8 horas. Não existem indicações de que os alimentos influenciem a absorção da memantina.

Distribuição:
Doses diárias de 20 mg resultam em concentrações plasmáticas de memantina no estado de equilíbrio entre 70 e 150 ng/ml (0,5 - 1 μmol) com grandes variações interindividuais. Aquando da administração de doses diárias de 5 a 30 mg, foi calculada uma taxa média líquido cefalorraquidiano (LCR)/Soro de 0,52. O volume de distribuição é próximo de 10 l/kg. Cerca de 45% da memantina encontra-se ligada a proteínas plasmáticas.

Biotransformação:
No ser humano, cerca de 80% das substâncias relacionadas com a memantina em circulação estão presentes como o composto original. Os metabolitos principais no ser humano são o N-3,5-dimetil-gludantano, a mistura isomérica de 4- e 6- hidroxi-memantina e 1-nitroso3,5-dimetil-adamantano. Nenhum destes metabolitos exibe atividade antagonística do NMDA. Não foi detetado metabolismo catalisado pelo citocromo
P 450 in vitro.

Num estudo com ^{14}C-memantina administrada por via oral, foi recuperada uma média de 84% da dose no intervalo de 20 dias, 99% dos quais por excreção renal.

Eliminação:
A memantina é eliminada de forma monoexponencial com t½ terminal de 60 a 100 horas. Em voluntários com função renal normal, a depuração total (Cl_{tot}) tem o valor de 170 ml/min/1,73 m^2 e parte da depuração renal total é efetuada por secreção tubular.
O tratamento renal também envolve reabsorção tubular, provavelmente mediada por proteínas de transporte de catiões. A taxa de depuração renal da memantina em condições de urina alcalina poderá ser reduzida por um fator de 7 a 9 (ver secção 4.4). A alcalinização da urina pode resultar de mudanças drásticas na dieta, por exemplo uma mudança de dieta carnívora para vegetariana ou uma toma em grande quantidade de substâncias tampão gástricas com efeito alcalinizante.

Linearidade:
Estudos em voluntários demonstraram farmacocinética linear no intervalo de doses de 10 a 40 mg.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica:
Para uma dose de memantina de 20 mg por dia, os níveis no LCR correspondem ao valor ki (ki = constante de inibição) da memantina, o qual é de 0,5 μmol no córtex frontal humano.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de curto prazo em ratos, a memantina, tal como outros antagonistas do NMDA, apenas induziu vacuolização e necrose neuronal (lesões de Olney) quando tomada em doses que conduzem a concentrações séricas máximas muito elevadas. A ataxia e outros sinais pré-clínicos precederam a vacuolização e necrose. Uma vez que os efeitos nunca foram observados em estudos a longo prazo em roedores ou não roedores, a relevância clínica destas evidências é desconhecida.

Foram observadas inconsistentemente alterações oculares em estudos de toxicidade repetida em roedores e cães, mas não em macacos. Os exames oftalmológicos específicos nos estudos clínicos com memantina não revelaram alterações oculares.

Em roedores, foi observada fosfolipidose nos macrófagos pulmonares, devido à acumulação de memantina nos lisossomas. Este efeito é reconhecido noutras substâncias ativas com propriedades anfifílicas catiónicas. Existe uma relação possível entre esta acumulação e a vacuolização observada nos pulmões. Este efeito apenas foi observado com doses elevadas em roedores. A relevância clínica destas evidências é desconhecida.

Nos estudos padronizados com memantina, não foi observada genotoxicidade. Não existem indícios de carcinogenicidade em estudos de longo prazo em ratinhos e ratos. A memantina não foi teratogénica em ratos e coelhos, mesmo em doses maternas tóxicas, e não foram observados efeitos adversos na fertilidade. Nos ratos, foi observada redução do crescimento do feto, com níveis de exposição idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes
Núcleo dos comprimidos revestidos por película de 5 /10 /15 /20 mg:
Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Povidona K 25
Estearato de magnésio

Revestimento dos comprimidos revestidos por película de 5 e 10 mg:
Hiproxipropilcelulose
Talco

Revestimento dos comprimidos revestidos por película de 15 mg:
Hiproxipropilcelulose
Hipromelose 2910 (6 cps)
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Talco

Revestimento dos comprimidos revestidos por película de 20 mg:

Hiproxipropilcelulose
Hipromelose 2910 (6 cps)
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172),
Laca de alumínio amarelo-sol FCF (E 110)
Talco

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos por película de Memantina Aluzime estão disponíveis em embalagens blister PVC/PCTFE/PVC-Alu.
Cada embalagem contém 28 comprimidos revestidos por película em 4 blisters com 7 comprimidos de 5 mg, 7 comprimidos de 10 mg, 7 comprimidos de 15 mg e 7 comprimidos de 20 mg.
6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alter, S.A.
Estrada Marco do Grilo,
Zemouto
2830 Coina
Portugal

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5552401 - 28 comprimidos revestidos por película, 5 mg + 10 mg + 15 mg + 20 mg, blisters de PVC/PCTFE/PVC-Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 de janeiro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO