

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tingreks 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 10 mg clorhidrat de memantină (*memantini hydrochloridum*), ce corespunde la 8,3 mg memantină.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat - 175,19 mg.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Descriere: comprimate filmate de culoare albă sau aproape albă, biconvexe, alungite, cu capete rotunjite, îngustate la mijloc, cu incizie pe fiecare parte a comprimatului.

Comprimatul poate fi împărțit în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților cu boală Alzheimer de intensitate moderată până la severă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și continuat sub supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul bolii Alzheimer.

Tratamentul trebuie început doar dacă este disponibilă o persoană care îngrijește pacientul și care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient. Diagnosticul trebuie stabilit conform ghidurilor actuale de practică medicală.

Toleranța și doza de memantină trebuie evaluate la intervale regulate de timp, de preferat în primele trei luni de la începerea tratamentului. În continuare, beneficiul terapeutic al tratamentului cu memantină și răspunsul pacientului la tratament trebuie evaluate la intervale regulate de timp, în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. Tratamentul de susținere poate fi continuat atât timp cât se poate evidenția un beneficiu terapeutic și pacientul tolerează tratamentul cu memantină.

Întreruperea tratamentului cu memantină trebuie luată în considerare atunci când nu mai sunt dovezi ale prezenței unui efect terapeutic sau dacă toleranța pacientului la tratament se deteriorează.

Doze

Adulți

Doza zilnică maximă este de 20 mg pe zi. Pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor adverse, doza de întreținere este stabilită prin creștere progresivă cu câte 5 mg pe săptămână în primele 3 săptămâni, după cum urmează:

Tabelul 1. Stabilirea dozei

Săptămâni (zile)	Doza
Săptămâna 1 (zilele 1-7)	Jumătate de comprimat filmat de 10 mg (5 mg) pe zi, timp de 7 zile.
Săptămâna 2 (zilele 8-14)	Un comprimat filmat de 10 mg (10 mg) pe zi, timp de 7 zile.
Săptămâna 3 (zilele 15-21)	Un comprimat filmat și jumătate dintr-un comprimat filmat de 10 mg (15 mg) pe zi, timp de 7 zile.
Din săptămâna 4	Două comprimate filmate de 10 mg (20 mg) pe zi.

Doza de întreținere

Doza de întreținere recomandată este de 20 mg pe zi.

Vârșnici

Luând în considerare datele studiilor clinice, doza recomandată pentru pacienții cu vârsta peste 65 ani este de 20 mg pe zi (două comprimate filmate de 10 mg o dată pe zi), după cum a fost descris mai sus.

Pacienți cu tulburări ale funcției renale

La pacienții cu tulburări ușoare ale funcției renale (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu tulburări moderate ale funcției renale (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min), doza zilnică trebuie redusă până la 10 mg. Dacă nu există reacții negative după 7 zile de tratament, doza poate fi crescută până la 20 mg pe zi, conform schemei standard pentru creșterea dozei. La pacienții cu tulburări severe ale funcției renale (clearance-ul creatininei 5-29 ml/min), doza zilnică trebuie să fie de 10 mg.

Pacienți cu tulburări ale funcției hepatice

La pacienții cu tulburări ale funcției hepatice ușoare sau moderate (scorul Child-Pugh A și B), nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea memantinei la pacienți cu tulburări severe ale funcției hepatice. Nu se recomandă administrarea memantinei la pacienți cu tulburări severe ale funcției hepatice.

Pacienți pediatrici

Nu este recomandată administrarea memantinei la copii cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea utilizării acesteia.

Mod de administrare

Pentru administrare orală. Tingreks comprimate filmate trebuie administrat o dată pe zi și trebuie luat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele filmate pot fi luate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale

Se recomandă administrarea cu precauție la pacienții cu epilepsie, antecedente de convulsii sau la pacienții cu factori de risc pentru epilepsie.

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu antagoniști ai N-metil-D-aspartatului (NMDA) cum ar fi amantadina, ketamina sau dextrometorfanul. Acești compuși acționează pe același sistem receptor ca memantina și, de aceea, reacțiile adverse (mai ales cele privind sistemul nervos central) pot fi mai frecvente sau mai pronunțate (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

Unii factori care pot crește pH-ul urinar (vezi pct. 5.2 „Eliminarea”) pot face necesară monitorizarea atentă a 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 în cantități mari de băuturi alcaline. De asemenea, pH-ul urinar poate fi crescut datorită acidozei tubulare renale (ATR) sau infecțiilor severe ale tractului urinar determinate de bacteria *Proteus*.

În majoritatea studiilor clinice, au fost excluși pacienții cu infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă decompensată (clasele III-IV NYHA) sau hipertensiune arterială necontrolată. În consecință, sunt disponibile date relevante limitate despre aceste grupuri de pacienți și pacienții cu aceste afecțiuni trebuie monitorizați cu atenție.

Tingreks comprimate filmate conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În legătură cu efectele farmacologice ale memantinei și a mecanismului său de acțiune, pot să apară următoarele interacțiuni:

- Mecanismul de acțiune indică că efectele L-dopa, agoniștilor dopaminergici și anticolinergicilor pot fi potențate la administrarea concomitentă cu antagoniști ai receptorilor NMDA, cum este memantina. Efectele barbituricelor și neurolepticelor pot fi reduse. Administrarea concomitentă a memantinei cu medicamente antispastice, dantrolen sau baclofen poate modifica efectele acestora și poate fi necesară o ajustare a dozelor.
- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a memantinei cu amantadină, din cauza riscului de psihoză farmacotoxică. Ambele substanțe active sunt antagoniști ai receptorilor NMDA, înrudite din punct de vedere chimic. Acest lucru poate fi valabil și pentru ketamină și dextrometorfan (vezi, de asemenea, pct. 4.4). Există un raport de caz publicat cu privire la riscul posibil în cazul administrării concomitente de memantină și fenitoină.
- Alte substanțe active cum sunt cimetidina, ranitidina, procainamida, chinidina, chinina și nicotina, care utilizează același sistem de transport renal cationic ca și amantadina, pot, de asemenea, interacționa cu memantina, determinând un risc potențial de creștere a concentrațiilor plasmatiche.
- La administrarea concomitentă a memantinei cu hidroclorotiazidă (HCT) sau în orice combinație cu HCT, este posibilă reducerea concentrației plasmatiche a HCT.

- În perioada de după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții tratați concomitent cu warfarină s-au raportat cazuri izolate de creștere a valorilor testelor pentru raportul internațional normalizat (INR). Deși nu s-a stabilit relația cauzală, monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau a INR este recomandabilă la pacienții tratați concomitent cu anticoagulante orale.

În studiile de farmacocinetică cu doză unică efectuate la voluntari tineri sănătoși, nu au fost remarcate interacțiuni relevante între substanțele active memantină și gliburidă/metformină sau donepezil.

Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși tineri nu s-au observat efecte relevante ale memantinei asupra farmacocineticii galantaminei.

In vitro, memantina nu inhibă CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooxigenaza cu co-factor flavinic, epoxid hidrolaza sau sulfatarea.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea memantinei în timpul sarcinii. Studiile efectuate pe animale au evidențiat un potențial de reducere a creșterii intrauterine în cazul expunerii la concentrații identice sau ușor mai mari decât cele atinse la om, la doze terapeutice (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Memantina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă memantina este excretată în laptele matern, la om. Cu toate acestea, luând în considerare liposolubilitatea substanței, aceasta este probabil să se întâmple. Femeile care administrează memantină nu trebuie să alăpteze.

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

Boala Alzheimer moderată până la severă determină afectarea capacității de a conduce vehicule și limitează capacitatea de a folosi utilaje. În plus, memantina are o influență minoră până la moderată asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje. De aceea, pacienții din ambulator trebuie avertizați să fie deosebit de atenți.

4.8 Reacții adverse

În timpul studiilor clinice privind demența ușoară până la severă, care au inclus 1784 pacienți cărora li s-a administrat memantină și 1595 pacienți cărora li s-a administrat placebo, incidența generală a reacțiilor adverse determinate de memantină nu a fost diferită față de cea a celor determinate de placebo; reacțiile adverse au fost, de obicei, de severitate ușoară până la moderată. Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent, cu o incidență mai mare în cadrul grupului cărui i s-a administrat memantină decât în cadrul grupului cărui i s-a administrat placebo, au fost amețeli (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 grupate conform clasificării MeDRA pe sisteme, aparate și organe, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100), rare (>1/10000 și <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele disponibile).

Tabelul 2. Reacții adverse raportate din studiile clinice și perioada după plasarea pe piață a medicamentului

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 Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Somnolență Confuzie, halucinații ¹ Reacții psihotice ²
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare	Amețeli, tulburări de echilibru Mers anormal Convulsii
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Frecvente Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială Tromboză venoasă/ tromboembolism
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Constipație Vărsături Pancreatită
Tulburări hepato-biliare	Frecvente Cu frecvență necunoscută	Valori crescute ale testelor funcției hepatice Hepatită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente Mai puțin frecvente	Cefalee Oboseală

¹ Halucinațiile au fost observate în principal la pacienții cu boală Alzheimer severă.

² Cazuri izolate raportate în perioada după plasarea pe piață a medicamentului.

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresia, idei suicidare și suicid. În perioada după plasarea pe piață a medicamentului aceste evenimente au fost raportate la pacienții care au administrat memantină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și

Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md

4.9 Supradozaj

Este disponibilă doar o experiență limitată privind supradozajul cu memantină.

Simptome

Administrarea de doze relativ mari (200 mg și, respectiv, 105 mg pe zi, timp de 3 zile) a fost asociată fie numai cu simptome de oboseală, stare de slăbiciune și/sau diaree, fie a fost asimptomatică. 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 după administrarea orală a unei doze de 2000 mg memantină, dar a prezentat manifestări la nivelul sistemului nervos central (comă timp de 10 zile; mai târziu - diplopie și agitație). După administrarea unui tratament simptomatic și plasmafereză, pacientul s-a recuperat fără a prezenta consecințe.

De asemenea, într-un alt caz de supradozaj, pacientul a supraviețuit și s-a recuperat după administrarea orală a unei doze 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 stării de conștiență.

Tratament

Tratamentul trebuie să fie simptomatic. Nu este disponibil un antidot specific. Procedurile clinice standard de îndepărtare a substanței active trebuie utilizate după caz, de exemplu, spălături gastrice, administrarea de cărbune activat (întreruperea posibilității recirculării entero-hepatice), acidifierea urinei, diureza forțată.

În cazul semnelor și simptomelor de hiperstimulare generală a sistemului nervos central, tratament clinic simptomatic trebuie utilizat cu prudență.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupafarmacoterapeutică: alte medicamente pentru tratamentul demenței, cod ATC: N06DX01.

Există un număr tot mai mare de dovezi conform cărora, în cazul demenței neurodegenerative, tulburările neurotransmisiei glutamatergice, în special la nivelul receptorilor NMDA, contribuie atât la simptomatologia cât și la evoluția bolii.

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 - de 3-14) au fost incluși 252 pacienți tratați ambulatoriu. Studiul a prezentat efectele benefice ale tratamentului cu memantină comparat iv cu placebo la 6 luni (analiza cazurilor observate pe baza interviului medicului cu privire la impresia modificărilor (CIBIC-plus): $p=0,025$; evaluare utilizând metode de studii cooperative privind boala Alzheimer - activități zilnice (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; indicator al testelor din cadrul studiului în caz de tulburări grave (SIB): $p=0,002$).

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie, privind utilizarea memantinei în tratamentul bolii Alzheimer de intensitate ușoară sau 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 ($p=0,004$) în săptămâna 24, în cazul înlocuirii caracteristicilor variabile ale studiilor cu cele obținute la ultima observație (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 în domeniul cognitiv, global și funcțional a existat un efect semnificativ statistic, în favoarea tratamentului cu memantină. 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 cuprins între 3 și 8 ore. Nu există nicio dovadă privind influența alimentelor asupra absorbției memantinei.

Distribuție

Dozele zilnice de 20 mg au determinat concentrații plasmatice la starea de echilibru ale memantinei cu valori cuprinse între 70 și 150 ng/ml (0,5-1 pmol/l), cu variații interindividuale mari. În cazul administrării unor doze zilnice de 5 mg până la 30 mg s-a obținut o valoare medie a raportului concentrațiilor lichid cefalorahidian (LCR)/plasmă de 0,52. Volumul 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, metabolizării principale 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 receptorului NMDA. Nu a fost observată participarea citocromului P450 în metabolizarea *in vitro*.

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

Eliminare

Memantina este eliminată monoexponențial, cu un timp de înjumătățire $T_{1/2}$ cuprins între 60 și 100 ore. La voluntarii cu funcție renală normală, clearance-ul total (Cl_{tot}) a fost de 170 ml/min/1,73 m², iar o parte din clearance-ul renal total este realizat prin secreție tubulară.

Calea renală de eliminare implică, de asemenea, reabsorbția tubulară, mediată probabil de proteinele de transport ale cationilor. Viteza de eliminare renală a memantinei poate fi redusă în cazul alcalinizării urinei, de 7 până la 9 ori (vezi pct. 4.4). Alcalinizarea urinei poate avea loc în rezultatul unor modificări radicale ale dietei, de exemplu, trecerea de la o dietă pe bază de carne la una vegetariană sau poate fi obținută prin administrarea unor cantități mari de băuturi alcaline.

Liniaritate/neliniaritate

Studiile efectuate la voluntari au prezentat o farmacocinetică liniară în intervalul dozelor cuprins între 10 mg și 40 mg.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie

În cazul administrării unei doze de memantină de 20 mg pe zi, concentrația de memantină în lichidul cefalorahidian (LCR) corespunde valorii k_i (constanta de inhibare), care este de 0,5 pmol în cortexul frontal la om.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de scurtă durată efectuate la șobolan, memantina, ca și alți antagoniști ai receptorilor NMDA, a indus vacuolizare neuronală și necroză (leziuni Olney) doar la doze care au determinat atingerea unor valori foarte mari ale concentrațiilor plasma tice maxime.

Ataxia și alte semne preclinice au precedat vacuolizarea și necroza. Asemenea efecte nu au fost observate nici în studiile de lungă durată efectuate la rozătoare și nici în cele efectuate la alte specii de animale; prin urmare, relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

În studiile de toxicitate după administrarea de doze repetate au fost observate modificări oculare temporare la rozătoare și câini, dar nu și la maimuțe. Examinările oftalmoscopice specifice efectuate în studiile clinice cu memantină nu au evidențiat nicio modificare oculară.

La rozătoare s-a observat fosfolipidoză în macrofagele pulmonare, induse de acumularea de memantină în lizozomi. Acest efect este cunoscut și pentru alte substanțe active cu proprietăți cationice amfifile. Posibil, există o corelație între această acumulare și vacuolizarea observată la nivel pulmonar. Acest efect a fost observat la rozătoare numai în cazul utilizării unor doze mari. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Nu s-au observat efecte genotoxice în urma efectuării testelor standard cu memantină. Nu există dovezi ale unor efecte carcinogene în studiile efectuate pe toată durata vieții la șoarece și șobolan. Memantina nu s-a dovedit teratogenă la șobolan și iepure, chiar în cazul administrării de doze toxice la femele și nu s-au observat reacții adverse ale memantinei asupra fertilității. La șobolan, s-a evidențiat reducerea creșterii fetusului la expuneri la concentrații identice sau puțin mai mari decât cele atinse la om în cazul utilizării dozelor terapeutice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Talc

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Filmul

Opadry II 33G28707 alb, care conține:

- hipromeloză (E464)
- dioxid de titan (E171)
- lactoză monohidrat
- macrogol 3000
- triacetină

Ceară 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

Câte 10 comprimate filmate în blistere formate din folie clorură de polivinil și din folie de aluminiu acoperite cu clorură de poliviniliden.

Câte 3, 6 sau 9 blistere în cutie de carton.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

„Grindeks” SA
str. Krustpils 53, Riga LV-1057, Letonia
Tel.: +371 67083205
Fax.: +371 67083505
e-mail.: grindeks@grindeks.lv

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE
24294

9. DATA AUTORIZĂRII
26.03.2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI
Martie 2018.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md>