

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Memantine Sandoz 10 mg comprimés pelliculés

Memantine Sandoz 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 8,31 mg de mémantine.

Excipients à effet notable

Chaque comprimé contient 126 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Chaque comprimé contient 20 mg de chlorhydrate de mémantine équivalent à 16,62 mg de mémantine.

Excipients à effet notable

Chaque comprimé contient 230,5 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés à 10 mg:

Blanc, de forme ovale (6,1 x 11,6 mm) présentant une barre de cassure sur chaque face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Comprimés pelliculés à 20 mg:

Brun-rouge, de forme arrondie (diamètre: 11,1 mm) présentant deux barres de cassure entrecroisées sur une face.

Le comprimé peut être divisé en quarts égaux.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel.

Posologie

Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur. La tolérance et la posologie de la mémantine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement.

Ensuite, le bénéfice clinique de la mémantine et sa tolérance doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la mémantine. L'arrêt du traitement par la mémantine doit être envisagé lorsqu'il devient évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement.

Adultes:

Posologie de titration

La dose initiale recommandée est de 5 mg par jour, dose qui est augmentée par paliers pendant les 4 premières semaines de traitement, pour atteindre la dose d'entretien recommandée, comme suit:

Semaine 1 (jours 1 à 7):

Le patient doit prendre la moitié d'un comprimé à 10 mg ou le quart d'un comprimé à 20 mg, équivalent à 5 mg par jour, pendant 7 jours.

Semaine 2 (jours 8 à 14):

Le patient doit prendre un comprimé à 10 mg ou un demi-comprimé à 20 mg, équivalent à 10 mg par jour, pendant 7 jours.

Semaine 3 (jours 15 à 21):

Le patient doit prendre un comprimé et demi à 10 mg ou les trois quarts d'un comprimé à 20 mg, équivalent à 15 mg par jour, pendant 7 jours.

A partir de la semaine 4:

Le patient doit prendre un comprimé à 20 mg ou deux comprimés à 10 mg, équivalent à 20 mg par jour, une fois par jour.

Posologie d'entretien

La dose d'entretien recommandée est de 20 mg par jour.

Personnes âgées:

Sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (un comprimé à 20 mg/deux comprimés à 10 mg), comme décrit ci-dessus.

Insuffisance rénale:

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min), aucune adaptation posologique n'est requise. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg. Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 5 et 29 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg par jour.

Insuffisance hépatique:

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et Child-Pugh B), aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Aucune donnée concernant l'utilisation de la mémantine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. L'utilisation de mémantine chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

Population pédiatrique:

La sécurité et l'efficacité des comprimés de mémantine chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'a pas encore été établie.

Mode d'administration

Les comprimés de mémantine doivent être administrés une fois par jour, à la même heure chaque jour.

Les comprimés pelliculés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence est recommandée chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions ou chez les patients présentant des facteurs de risque d'épilepsie.

L'association aux antagonistes de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) tels que l'amantadine, la kétamine ou le dextrométhorphan doit être évitée. Ces substances actives agissent au niveau des mêmes récepteurs que la mémantine et, par conséquent, les effets indésirables (essentiellement liés au système nerveux central (SNC)) peuvent être plus fréquents ou plus prononcés (voir également rubrique 4.5).

Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine (voir «Élimination», rubrique 5.2) peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Ces facteurs incluent des modifications radicales du régime alimentaire, par exemple le passage d'un régime carné à un régime végétarien ou l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants. Le pH de l'urine peut également être élevé lors d'états d'acidose tubulaire rénale (ATR) ou d'infections urinaires sévères à *Proteus*.

Dans la majorité des essais cliniques, les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension artérielle non contrôlée étaient exclus. Par conséquent, les données disponibles sont limitées et les patients présentant ces pathologies doivent être étroitement surveillés.

Comprimés pelliculés à 10 mg :

Memantine Sandoz contient du lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Comprimés pelliculés à 20 mg :

Memantine Sandoz contient du lactose et du sodium

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Étant donné les effets pharmacologiques et le mode d'action de la mémantine, les interactions suivantes sont possibles:

- Le mode d'action suggère que les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés par un traitement associé avec des antagonistes NMDA tels que la mémantine. Les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être diminués. L'association de mémantine aux médicaments antispastiques, dantrolène ou baclofène, peut modifier leurs effets et un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire.
- L'association de mémantine et d'amantadine doit être évitée en raison du risque de psychose pharmacotoxique. Les deux substances actives sont des antagonistes NMDA chimiquement proches. C'est peut-être également le cas de la kétamine et du dextrométhorphan (voir également rubrique 4.4). Il existe un cas publié concernant aussi un risque possible de l'association mémantine et phénytoïne.
- D'autres substances actives telles que cimétidine, ranitidine, procaïnamide, quinidine, quinine et nicotine qui utilisent le même système de transport cationique rénal que l'amantadine risquent également une interaction avec la mémantine aboutissant à une augmentation possible des taux plasmatiques.
- Il existe un risque de réduction des taux sériques d'hydrochlorothiazide (HCT) lorsque la mémantine est administrée avec l'HCT ou toute association en contenant.
- Lors du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, des cas isolés d'augmentation du rapport normalisé international (RNI) ont été rapportés chez des patients traités de façon concomitante avec la warfarine. Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi, une surveillance étroite du temps de prothrombine ou du RNI est recommandée chez les patients traités de façon concomitante avec des anticoagulants oraux.

Dans des études de pharmacocinétique à dose unique chez des volontaires sains jeunes, aucune interaction médicamenteuse significative n'a été observée entre la mémantine et l'association glyburide/metformine ou le donépézil.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains jeunes, aucun effet significatif de la mémantine sur la pharmacocinétique de la galantamine n'a été observé.

In vitro la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'hydrolase époxyde ou la sulfatation.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de mémantine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal indiquent un potentiel de réduction du développement intra-utérin à des niveaux d'exposition identiques ou légèrement supérieurs à l'exposition humaine (voir rubrique 5.3). Le risque demeure inconnu pour l'être humain. La mémantine ne doit pas être utilisée durant la grossesse, sauf cas de nécessité absolue.

Allaitement

On ne sait pas si la mémantine est excrétée dans le lait maternel humain mais, étant donné la lipophilie de la substance, le passage est probable. Il est déconseillé aux femmes prenant de la mémantine d'allaiter.

Fertilité

Aucun effet indésirable de la mémantine n'a été observé lors d'études, visant à évaluer la fertilité des hommes et des femmes.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La maladie d'Alzheimer modérée à sévère a généralement un impact important sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De plus, la mémantine ayant une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, les patients ambulatoires doivent être avertis de prendre des précautions particulières.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au cours des essais cliniques sur la démence légère à sévère ayant inclus 1 784 patients traités par mémantine et 1 595 patients sous placebo, la fréquence globale des effets indésirables pour mémantine ne différait pas de celle du placebo; les effets indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents avec une incidence supérieure dans le groupe mémantine par rapport au groupe placebo ont été: sensations vertigineuses (6,3% vs 5,6%, respectivement), céphalée (5,2% vs 3,9%), constipation (4,6% vs 2,6%), somnolence (3,4% vs 2,2%) et hypertension (4,1% vs 2,8%).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ont été recueillis au cours des essais cliniques avec la mémantine et depuis sa commercialisation. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables sont classés par système-organe en appliquant les conventions suivantes: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| Système-organe | Fréquence | Effets indésirables |
|--|--|---|
| Infections et infestations | Peu fréquent | Infections fongiques |
| Affections du système immunitaire | Fréquent | Hypersensibilité au médicament |
| Affections psychiatriques | Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée | Somnolence Confusion Hallucinations ¹ Réactions psychotiques ² |
| Affections du système nerveux | Fréquent Fréquent Peu fréquent Très rare | Sensations vertigineuses Troubles de l'équilibre Troubles de la marche Convulsions |
| Affections cardiaques | Peu fréquent | Insuffisance cardiaque |
| Affections vasculaires | Fréquent Peu fréquent | Hypertension Thrombose veineuse / thromboembolisme |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent | Dyspnée |

| | | |
|--|--|--|
| Affections gastro-intestinales | Fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée | Constipation Vomissements Pancréatite ² |
| Affections hépatobiliaires | Fréquent Fréquence indéterminée | Elévation des tests de fonction hépatique Hépatite |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent Peu fréquent | Céphalée Fatigue |

¹ Les hallucinations ont été observées principalement chez les patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer.

² Cas isolés rapportés au cours du suivi de pharmacovigilance.

La maladie d'Alzheimer a été associée à des cas de dépression, d'idées suicidaires et de suicide. Lors du suivi de pharmacovigilance après commercialisation, ces événements ont été rapportés chez des patients traités par mémantine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Les données concernant le surdosage au cours des essais cliniques et du suivi de pharmacovigilance après commercialisation sont limitées.

Symptômes:

Des surdosages relativement importants (200 mg et 105 mg/jour pendant 3 jours, respectivement) ont été associés soit aux seuls symptômes de fatigue, faiblesse et/ou diarrhée, soit à l'absence de symptômes.

Dans les cas de surdosages inférieurs à 140 mg ou dont la dose est inconnue, les patients ont présenté des troubles du système nerveux central (confusion, sensation ébrieuse, somnolence, vertige, agitation, agressivité, hallucination et troubles de la marche) et/ou des troubles gastro-intestinaux (vomissement et diarrhée).

Dans le cas le plus extrême de surdosage, le patient a survécu à la prise orale totale de 2 000 mg de mémantine et présenté des troubles du système nerveux central (10 jours de coma suivis d'une diplopie et d'une agitation). Le patient a reçu un traitement symptomatique et des plasmaphèreses. Le patient a guéri sans séquelles permanentes.

Dans un autre cas de surdosage important, le patient a également survécu et guéri. Le patient avait reçu 400 mg de mémantine par voie orale. Le patient a présenté des troubles du système nerveux central tels qu'hyperactivité motrice, psychose, hallucinations visuelles, état proconvulsif, somnolence, stupeur et perte de connaissance.

Traitement:

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique. Aucun antidote spécifique en cas d'intoxication ou de surdosage n'est disponible. Des moyens de prise en charge habituels pour éliminer la substance active tels que lavage gastrique, charbon activé (interruption d'un potentiel cycle entéro-hépatique), acidification des urines, diurèse forcée doivent être utilisés en fonction des besoins.

En cas de signes et de symptômes d'hyperstimulation générale du système nerveux central (SNC), un traitement symptomatique sous étroite surveillance doit être envisagé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: psychoanaleptiques, autres médicaments de la démence, code ATC: N06DX01.

Il apparaît de plus en plus clairement que le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à la fois à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative.

Effets pharmacodynamiques

La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal.

Efficacité et sécurité clinique

Etudes cliniques:

Une étude pivot en monothérapie dans une population de patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère (score total du mini- mental test (*mini mental state examination*, MMSE) de 3 à 14 au début de l'étude) a inclus un total de 252 patients ambulatoires. L'étude a montré le bénéfice du traitement par la mémantine par rapport au placebo à 6 mois (analyse des cas observés par l'impression du clinicien fondée sur des entretiens sur le changement et les commentaires de l'aidant (*clinician's interview based impression of change*) (CIBIC-plus) $p=0,025$; étude coopérative de la maladie d'Alzheimer (*Alzheimer's disease assessment scale*) - activités de la vie quotidienne (*activities of daily living*) (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; échelle d'évaluation de la cognition dans le cas de démence sévère (*severe impairment battery*) (SIB): $p=0,002$).

Une étude pivot en monothérapie pour le traitement de la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré (score total MMSE de 10 à 22 au début de l'étude) a inclus un total de 403 patients. Les patients traités par la mémantine ont présenté, de façon statistiquement significative, un effet supérieur à celui observé chez les patients sous placebo sur les critères primaires: échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer (*Alzheimer's disease assessment scale*) (ADAS-cog) ($p=0,003$) et CIBIC-plus ($p=0,004$) à la semaine 24 dernière observation rapportée (*last observation carried forward*) (LOCF). Dans une autre étude en monothérapie de la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré, un total de 470 patients (score total MMSE de 11 à 23 au début de l'étude) ont été randomisés. L'analyse primaire définie de façon prospective n'a pas permis de conclure à une différence statistiquement significative sur le critère primaire d'efficacité à la semaine 24.

Une méta-analyse des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade modéré à sévère (score total MMSE < 20) issue de 6 études de phase III versus placebo sur une durée de 6 mois (incluant les études en

monothérapie et les études chez des patients traités par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase à posologie stable) a montré un effet statistiquement significatif en faveur du traitement par la mémantine dans les domaines cognitif, global et fonctionnel. Chez les patients pour lesquels une aggravation concomitante sur les trois domaines était identifiée, les résultats ont montré un effet statistiquement significatif de la mémantine sur la prévention de l'aggravation, puisque deux fois plus de patients sous placebo ont montré une aggravation dans les trois domaines par rapport à ceux traités par la mémantine (21% vs 11%, $p < 0,0001$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption: la mémantine présente une biodisponibilité absolue d'environ 100%. Le T_{max} se situe entre 3 et 8 heures. Rien n'indique que la prise de nourriture influe sur l'absorption de mémantine.

Distribution: des doses quotidiennes de 20 mg aboutissent à des concentrations plasmatiques de mémantine à l'état d'équilibre comprises entre 70 et 150 ng/ml (0,5 à 1 μ mol) avec d'importantes variations interindividuelles. Avec des doses quotidiennes de 5 à 30 mg, on a calculé un rapport moyen de 0,52 entre le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le sérum. Le volume de distribution se situe autour de 10 l/kg. Environ 45% de la mémantine est liée aux protéines plasmatiques.

Biotransformation: chez l'homme, environ 80% de la dose circulante est présente sous forme inchangée. Les principaux métabolites chez l'homme sont le N-3,5-diméthyl-gludantan, le mélange isomère de 4- et 6-hydroxy-mémantine, et le 1-nitroso-3,5-diméthyl-adamantane. Aucun de ces métabolites ne présente d'activité antagoniste NMDA. Aucun métabolisme catalysé par le cytochrome P 450 n'a été détecté *in vitro*.

Dans une étude avec administration par voie orale de 14 C-mémantine, 84% de la dose en moyenne a été retrouvée dans les 20 jours, dont plus de 99% par excrétion rénale.

Élimination: la mémantine est éliminée de manière monoexponentielle avec un $t_{1/2}$ terminal de 60 à 100 heures. Chez les volontaires présentant une fonction rénale normale, la clairance totale (Cl_{tot}) s'élève à 170 ml/min/1,73 m² et une partie de la clairance rénale totale se fait par sécrétion tubulaire.

La clairance rénale fait également intervenir une réabsorption tubulaire, probablement par l'intermédiaire des protéines assurant le transport des cations. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines alcalines peut être réduit par un facteur de 7 à 9 (voir rubrique 4.4). L'alcalinisation de l'urine peut résulter de modifications radicales du régime alimentaire, par exemple du passage d'un régime carné à un régime végétarien, ou de l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants.

Linéarité: les études chez des volontaires ont montré une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de doses allant de 10 à 40 mg.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique: avec une dose de mémantine de 20 mg par jour, les taux dans le LCR correspondent à la valeur k_i (k_i = constante d'inhibition) de la mémantine, soit 0,5 μ mol dans le cortex frontal humain.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études à court terme chez le rat ont montré que la mémantine, comme les autres antagonistes NMDA, induisait une vacuolisation neuronale et une nécrose (lésions d'Olney) uniquement à des doses aboutissant à de très fortes concentrations sériques. Une ataxie et d'autres signes précliniques ont précédé la

vacuolisation et la nécrose. Étant donné que ces effets n'ont pas été observés dans des études à long terme, ni chez les rongeurs, ni chez les non-rongeurs, la pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Des modifications oculaires ont été observées de manière inconstante lors d'études de toxicité à doses répétées chez les rongeurs et le chien, mais pas chez le singe. Les examens ophtalmologiques spécifiques réalisés durant les études cliniques de la mémantine n'ont révélé aucune modification oculaire.

Une phospholipidose dans les macrophages pulmonaires, causée par l'accumulation de mémantine dans les lysosomes, a été observée chez les rongeurs. Cet effet est connu pour d'autres substances actives dotées de propriétés amphiphiliques cationiques. Il existe peut-être un lien entre cette accumulation et la vacuolisation observée dans les poumons. Cet effet a été observé uniquement à de fortes doses chez les rongeurs. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Aucune génotoxicité n'a été observée suite aux études standards de la mémantine. Aucun effet carcinogène n'a été observé lors d'études menées pendant la vie entière chez la souris et le rat. La mémantine ne s'est pas avérée tératogène chez le rat et le lapin, même à des doses materno-toxiques, et aucun effet indésirable de la mémantine sur la fertilité n'a été relevé. Chez le rat, un retard de croissance du fœtus a été constaté à des taux d'exposition identiques ou légèrement supérieurs à ceux observés chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés pelliculés à 10 mg :

Noyau du comprimé:

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Pellicule du comprimé:

Hypromellose (E 464)

Lactose monohydraté

Macrogol

Triacétine

Dioxyde de titane (E 171)

Comprimés pelliculés à 20 mg :

Noyau du comprimé:

Lactose monohydraté

Glycolate d'amidon sodique (type A)

Cellulose microcristalline

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Pellicule du comprimé:

Alcool polyvinylique

Macrogol

Dioxyde de titane (E 171)

Talc

Oxyde de fer rouge (E 172)

Oxyde de fer jaune (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Comprimés pelliculés à 10 mg :

4 ans

Durée de conservation après la première ouverture :

Flacon : 6 mois.

Comprimés pelliculés à 20 mg :

2 ans

Durée de conservation après la première ouverture :

Flacon : 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés peuvent être conditionnés en:

- Plaquettes transparentes en PVC-Aclar/Aluminium
- Plaquettes transparentes en PVC-PVDC/Aluminium
- Flacons en HDPE munis d'un capuchon à visser en PP avec anneau de sécurité et dessicant

Conditionnements :

Plaquette: 7, 10, 14, 18, 20, 22, 28, 30, 40, 42, 45, 48, 49, 49x1, 50, 56, 56x1, 60, 70, 84, 90, 96, 98, 98x1, 100, 100x1, 112, 980 (10x98) ou 1000 (20x50) comprimés pelliculés.

Flacon: 28, 30, 56, 98, 100 ou 112 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz nv/sa

Telecom Gardens

Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE439153 (10mg, pvc-aclar-alu)
BE439162 (10 mg, pvc-pvdc-alu)
BE439144 (10 mg, flacon en hdpe)
BE439187 (20 mg, pvc-aclar-alu)
BE439196 (20 mg, pvc-pvdc-alu)
BE439171 (20 mg, flacon en hdpe)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 13 Juin 2013
Date de dernier renouvellement : 31 mars 2019

10. DATE DE MISE À JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

05/2020