

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine LEK 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 8,31 mg memantiinile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollane, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mõõduka kuni raske Alzheimeri tõve ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja juhendama Alzheimeri dementsuse diagnoosimisele ja ravile spetsialiseerunud arst. Ravi tohib alustada vaid juhul, kui patsiendil on olemas hooldaja, kes kontrollib regulaarselt ravimi võtmist. Diagnoos tuleb panna vastavalt kehtivatele juhiste. Memantiini taluvust ja annustamist tuleb regulaarselt uuesti hinnata, soovitatavalt kolme kuu jooksul pärast ravi algust. Seejärel tuleb memantiini kliinilist kasu ja patsiendi taluvust ravile uuesti hinnata regulaarselt vastavalt kehtivatele ravijuhenditele. Säilitusravi võib jätkata seni, kuni ravist saadav kasu on soodne ja patsient talub ravi memantiiniga. Memantiinravi katkestamist tuleks kaaluda siis, kui terapeutilist efekti enam ei esine või kui patsient ei talu ravi.

Annustamine

Täiskasvanud

Annuse tiitrimine

Maksimaalne ööpäevane annus on 20 mg. Et vähendada kõrvaltoimete riski, tuleb säilitusannuse saavutamiseks annust järk-järgult suurendada 5 mg kaupa nädalas esimese 3 nädala jooksul järgmiselt:

1. nädal (1...7. päev):

Patsient peab võtma pool 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti (5 mg) ööpäevas 7 päeva jooksul.

2. nädal (8...14. päev):

Patsient peab võtma ühe 10 mg õhukese polümeerikattega tableti (10 mg) ööpäevas 7 päeva jooksul.

3. nädal (15...21. päev):

Patsient peab võtma poolteist 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti (15 mg) ööpäevas 7 päeva jooksul.

Alates 4. nädalast:

Patsient peab võtma kaks 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti (20 mg) ööpäevas).

Säilitusannus

Soovitav säilitusannus on 20 mg ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

kliiniliste uuringute põhjal on soovitatav annus üle 65-aastastele patsientidele 20 mg ööpäevas (kaks 10 mg tabletti üks kord ööpäevas) nagu eespool kirjeldatud.

Neerukahjustus

kergelt häirunud neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ei ole annuse vähendamine vajalik. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) tuleb ööpäevast annust vähendada 10 mg-ni. Kui taluvus on hea pärast vähemalt 7-päevast ravi, siis võib annust suurendada kuni 20 mg/ööpäevas vastavalt standardsele tiitrimisskeemile. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 5...29 ml/min) peab päevane annus olema 10 mg ööpäevas.

Maksakahjustus

kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh A ja Child-Pugh B) ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientidel pole memantiini kasutamise kohta andmeid. Memantine LEK't ei ole soovitatav manustada raske maksakahjustusega patsientidele.

Lapsed

Memantine LEK ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Memantiin LEK on mõeldud suukaudseks kasutamiseks.

Memantine LEK't manustatakse üks kord ööpäevas ja ravimi peab iga päev sisse võtma samal ajal. Õhukese polümeerikatttega tabletid võib sisse võtta kas söögiga või söögita.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes loetletud punktis 6.1.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatusega peab ravima patsiente, kellel esineb epilepsia, kellel on varem esinenud krampe või kellel esinevad epilepsia teket soodustavad faktorid.

Vältida tuleb N-metüül-D-aspartaadi (NMDA-) antagonistide (amantadiin, ketamiin või deksametorfaan) samaaegset kasutamist. Need toimeained toimivad samadele retseptoritele nagu memantiin, mistõttu kõrvaltoimeid (peamiselt kesknärvisüsteemiga (KNS) seotud) võib esineda sagedamini või enam väljendunult (vt ka lõik 4.5).

Mõnede tegurite tõttu, mis võivad tõsta uriini pH taset (vt lõik 5.2 „Eliminatsioon“), võib vajalik olla patsiendi hoolikas jälgimine. Nendeks teguriteks on drastilised muutused dieedis, nt üleminek taimetoidule või maosisu leelistavate puhvrite rohke manustamine. Uriini pH tõusu võivad põhjustada ka renaalne tubulaaratsidoos või *Proteus*-rühma bakterite poolt põhjustatud kuseteede rasked infektsioonid.

Enamikes kliinilistes uuringutes ei osalenud hiljuti müokardiinfarkti põdenud, südame paispuudulikkuse (NYHA III...IV) või ravile allumatu hüpertensiooniga patsiendid. Seetõttu on vastavad andmed vähesed ning nende haigustega patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablett, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Memantiini farmakoloogiliste toimete ja toimemehhanismi tõttu võivad ilmned järgmised koostoimed:

- Toimemehhanism lubab arvata, et NMDA-antagonistide (sh memantiini) samaaegne manustamine võib tugevdada L-dopa, dopaminergiliste agonistide ja antikolinergiliste ravimite toimet. Väheneda võib barbituraatide ja neuroleptikumide toime. Memantiini manustamine koos spasmolüütiliste ravimitega, dantroleeni või baklofeeniga võib muuta nende toimet ning vajalikuks võib osutuda annuse korrigeerimine.
- Memantiini ja amantadiini koosmanustamist tuleb vältida, kuna on oht farmakotoksilise psühhoosi tekkeks. Mõlemad toimeained on keemiliselt sarnased NMDA-antagonistid. Sama võib kehtida ketamiini ja dekstrometorfaani kohta (vt ka lõik 4.4). Avaldatud on üks juhtum memantiini ja fenütoiini kombinatsiooni võimaliku ohtlikkuse kohta.
- Memantiiniga võivad koostoimeid anda ka teised amantadiiniga sama renaalset katioontransportsüsteemi kasutavad toimeained nagu tsimetidiin, ranitidiin, prokaiinamiid, kinidiin, kiniin ja nikotiin, mille tagajärjel võib suureneda nende ravimite kontsentratsioon vereplasmas.
- Memantiini manustamisel koos hüdroklorotiasiidi või mõne hüdroklorotiasiidi sisaldava kombineeritud preparaadiga võib väheneda hüdroklorotiasiidi sisaldus seerumis.
- Samaaegselt varfariiniga ravitud patsientidel teatati turuletulekujärgsete kogemuste põhjal üksikjuhtudel esinenud rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR, *international normalized ratio*) väärtuse suurenemisest. Kuigi põhjuslikku seost ei ole välja selgitatud, on samaaegselt suukaudseid antikoagulante saavatel patsientidel soovitatav jälgida protrombiini aega või INR väärtust.

Ühekordse annuse manustamisel farmakokineetika uuringutes noortel ja tervetel inimestel ei täheldatud olulisi toimeainetevahelisi koostoimeid memantiini ja gliburiidi/metformiini või donepesiili vahel.

Kliinilistes uuringutes noortel ja tervetel inimestel ei täheldatud memantiini mõju galantamiini farmakokineetikale.

Memantiin ei inhibeeri CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flaviini sisaldavat monooksügenaasi, epoksiidhüdrolaasi ega sulfiteerumist *in vitro*.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Memantiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud koguses. Loomkatsetes on ilmnenu intrauteriinset kasvu vähendav toime kontsentratsioonide puhul, mis on võrdsed või veidi suuremad inimesel saavutatavast kontsentratsioonist (vt lõik 5.3). Potentsiaalne oht inimestele ei ole teada. Memantiini tohib raseduse ajal kasutada vaid äärmisel vajadusel.

Imetamine

Ei ole teada, kas memantiin eritub inimese rinnapiima, kuid võttes arvesse ravimi lipofiilsust, on see tõenäoline. Memantiini kasutavad naised ei tohi last rinnaga toita.

Fertiilsus

Fertiilsuse mittekliinilistes isas- ja emasloomade uuringutes memantiini kõrvaltoimeid ei täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõõdukas kuni raske Alzheimeri tõbi kahjustab tavaliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Peale selle on Memantine LEK'i vähene kuni keskmine mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, mistõttu tuleb patsiente hoiatada, et nad oleksid eriti ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kerge kuni raske dementsuse kliinilistes uuringutes 1784 ja 1595 patsiendiga, kes said vastavalt memantiin'i või platseebot, ei olnud memantiin'iga tekkinud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus platseebo omast erinev, kõrvaltoimed olid oma raskusastmelt enamasti kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimetest olid memantiinirühmas kõrgema esinemissagedusega kui platseeborühmas pearinglus (vastavalt 6,3% vs 5,6%), peavalu (5,2% vs 3,9%), kõhukinnisus (4,6% vs 2,6%), unisus (3,4% vs 2,2%) ja hüpertensioon (4,1% vs 2,8%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Alljärgnevas tabelis on esitatud memantiini kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt kogunenud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on jaotatud organsüsteemi klasside kaupa, kasutades esinemissageduse tähistamiseks järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), ei ole teada (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Seeninfektsioonid
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus ravimi suhtes
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unisus
	Aeg-ajalt	Segasus
	Aeg-ajalt	Hallutsinatsioonid ¹
	Teadmata	Psühhootilised reaktsioonid ²
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus
	Sage	Tasakaaluhäired
	Aeg-ajalt	Ebanormaalne kõnnak
	Väga harva	Krambid
Südamehäired	Aeg-ajalt	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon
	Aeg-ajalt	Venoosne tromboos/trombembolia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	düspnoe
Seedetrakti häired	Sage	Kõhukinnisus
	Aeg-ajalt	Oksendamine
	Teadmata	Pankreatiit ²
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksafunktsiooni näitajate tõus
	Teadmata	Hepatiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Väsimus

¹ Hallutsinatsioone on peamiselt täheldatud raske Alzheimer'i tõvega patsientidel.

² Turuletulekujärgsetele kogemustele tuginevad üksikjuhud.

Alzheimer'i tõbe on seostatud depressiooni, suitsidaalsete mõtete ja suitsiidiga. Turuletulekujärgsest kogemusest on selliseid juhtumeid memantiiniga ravitud patsientidel ka teatatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete andmete põhjal on kogemused üleannustamisega piiratud.

Sümptomid

Suhteliselt suurte üleannustega (vastavalt 200 mg ja 105 mg/ööpäevas 3 päeva jooksul) seostatud sümptomid on olnud kas ainult väsimus, nõrkus ja/või kõhulahtisus või ei olnud üldse ühtegi sümptomit. Juhul kui üleannuse suurus polnud teada või oli alla 140 mg, ilmesid patsientidel kesknärvisüsteemi (segasus, uimasus, unisus, vertiigo, ärrituvus, agressiivsus, hallutsinatsioonid ja kõnnaku häired) ja/või gastrointestinaaltraktiga (oksendamine ja kõhulahtisus) seotud sümptomid.

Kõige ekstreemsema üleannustamise juhtumi puhul jäi patsient kesknärvisüsteemi nähtudega (kooma 10 päeva, hiljem diploopia ja agitatsioon) elama 2000 mg memantiini suukaudsel manustamisel. Patsient sai sümptomaatilist ravi ja plasmafereesi. Patsient paranes ilma jäädava kahjustuseta.

Teise suure üleannustamise juhtumi puhul jäi samuti patsient elama ning paranes. Patsient oli saanud suukaudu 400 mg memantiini. Patsiendil tekkisid kesknärvisüsteemi nähud nagu rahutus, psühhoos, nägemishallutsinatsioonid, krambivalmidus, unisus, stuupor ja teadvusetus.

Ravi

Üleannustamise puhul peab ravi olema sümptomaatiline. Intoksikatsiooni või üleannustamise puhul pole olemas spetsiifilist antidooti. Vajadusel tuleks rakendada toimeaine eemaldamiseks standardseid kliinilisi protseduure, st maoloputust, aktiivsütt (potentsiaalse enterohepaatilise ringe takistamine), uriini happeliseks muutmist, forsseeritud diureesi.

Kesknärvisüsteemi (KNSi) üldise ülestimulatsiooni tunnuste ja sümptomite puhul tuleks kaaluda hoolikat kliinilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühhoanaleptikumid; teised dementsusevastased ained, ATC-kood: N06DX01.

Üha rohkem on andmeid selle kohta, et glutamaatergilise neurotransmissiooni häired (eriti NMDA-retseptorite tasemel) soodustavad nii haigusnähtude avaldumist kui haiguse progresseerumist neurodegeneratiivse dementsuse korral.

Memantiin on pingesõltuv, mõõduka afiinsusega mittekonkureeriv NMDA-retseptorite antagonist. Ta moduleerib glutamaadi patoloogiliselt kõrgeenenud toonilise taseme toimed, mis võivad põhjustada neuronaalseid funktsioonihäireid.

Kliinilised uuringud

Mõõduka kuni raske Alzheimer'i tõvega (MMSE (*mini mental state examination*) algskoor 3...14) patsientide rühma olulise tähtsusega monoterapia uuringus osales kokku 252 ambulatoorset patsienti. Uuringus ilmnud memantiini eelised võrreldes platseeboga 6 kuu jooksul (jälgitud parameetrid: tajutav muutus arsti intervjuu põhjal (CIBIC-Plus): $p=0,025$; Alzheimeri tõve ühisuuring - igapäevategevused (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; raske häire kogum (SIB): $p=0,002$).

Kerge kuni mõõduka Alzheimer'i tõve (MMSE algskooridega 10 kuni 22 punkti) memantiini olulise tähtsusega monoterapia uuring hõlmas 403 patsienti. Esmased uuringu tulemused 24. nädalal pärast viimast tehtud hindamist memantiiniga ravitud patsientidel on näidanud statistiliselt oluliselt paremat toimet, kui platseebot saanud patsientidel järgmiste testide osas – Alzheimeri tõve hindamise skaala (ADAS-cog) ($p=0,003$) ja CIBIC-plus ($p=0,004$).

Teises kerge kuni mõõduka raskusega Alzheimer'i tõve monoterapia randomiseeritud uuringus oli 470 patsienti (MMSE algskooridega 11...23). Prospektiivses esimeses analüüsis ei täheldatud 24. nädalal esmase efektiivsuse lõpptulemuse statistiliselt olulist erinevust.

Kuue III faasi, platseebokontrolliga, 6-kuulistes kliinilistes uuringutes (kaasa arvatud monoterapia ja atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorite püsiva annusega uuringud) osalenud mõõduka kuni raske Alzheimeri'i tõvega (st MMSE algskoor alla 20) patsientide metaanalüüs näitas memantiinravi statistiliselt olulist eelist kognitiivsete, üldiste ja funktsionaalsete parameetrite osas.

Kui patsiendid identifitseeriti kõigi kolme eelpoolnimetatud parameetri halvenemise järgi, siis tulemused näitasid memantiini statistiliselt olulist halvenemist vältivat toimet, st platseeborühma patsientidel halvenesid kõik kolm parameetrit poole rohkem kui memantiinirühma patsientidel (21% vs 11% $p=0,0001$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Memantiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%. t_{max} on 3...8 tundi. Toit ei mõjuta memantiini imendumist.

Jaotumine

Ööpäevase annuse 20 mg kasutamisel on memantiini tasakaalukontsentratsioon plasmas 70...150 ng/ml (0,5...1 mikromooli), mis on indiviiditi väga erinev. Ööpäevase annuse 5...30 mg kasutamisel oli keskmine ravimi sisalduse suhe tserebrospinaalvedelikus/seerumis 0,52. Jaotusruumala on ligikaudu 10 l/kg. Memantiini seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 45%.

Biotransformatsioon

Inimesel esineb ligikaudu 80% tsirkuleerivast memantiinist muutumatul kujul. Põhimetaboliidid on N-3,5-dimetüülgludantaan, 4- ja 6-hüdroksümetantiini isomeerne segu, ning 1-nitroso-3,5-dimetüüladamantaan. Ühelgi neist metaboliitidest ei ole NMDA-antagonisti aktiivsust. *In vitro* ei ole täheldatud tsütokroom P450 poolt katalüüsitud metabolismi.

^{14}C -memantiini suukaudse manustamise uuringus leiti keskmiselt 84% annusest 20 päeva jooksul, üle 99% eritus neerude kaudu.

Eritumine

Memantiini eliminatsioon on ühefaasiline terminaalne poolväärtusajaga 60...100 tundi. Normaalse neerufunktsiooniga vabatahtlikel on kogukliirens 170 ml/min/1,73 m² ja osa renaalsest kogukliirensist saavutatakse tubulaarsekretsiooni teel.

Renaalne eliminatsioon hõlmab ka tagasiimendumist neerutorukestest, mida arvatavasti vahendavad katioontransportvalgud. Memantiini eritumise kiirus neerude kaudu võib aluselise uriini puhul

väheneda 7...9 korda (vt lõik 4.4). Uriin võib muutuda aluseliseks drastiliste muutuste tagajärjel dieedis (nt üleminekul taimetoidule) või maosisu leelistavate puhvrite rohkel tarbimisel.

Lineaarsus

Vabatahtlikega läbiviidud uuringutest on ilmnenud lineaarne farmakokineetika annusevahemikus 10...40 mg.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

memantiini 20 mg ööpäevas annuse puhul on ravimi sisaldus tserebrospinaalvedelikus võrdne memantiini k_i -väärtusega (k_i = inhibitsioonikonstant), mis inimese frontaalkorteksis on 0,5 mikromooli.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel teostatud lühiajalistes uuringutes on memantiin (nagu ka teised NMDA-antagonistid) neuronaalse vakuolisatsiooni ja nekroosi (Olney kolded) esile kutsunud vaid annuste kasutamisel, mille tulemusena saavutatavad maksimaalsed kontsentratsioonid seerumis on väga kõrged. Vakuolisatsiooni ja nekroosi tekkele on eelnenud ataksia ja muud prekliinilised nähud. Kuna neid toimeid ei ole täheldatud pikaajalistes uuringutes närilistel ega mittenärilistel, on nende leidude kliiniline tähtsus teadmata.

Muutusi silmades on leitud korduva annuse toksilisuse uuringutes närilistel ja koertel, kuid mitte ahvidel. Memantiini kliiniliste uuringute raames teostatud spetsiifilistes silmauuringutes ei leitud muutusi silmades.

Närilistel täheldati fosfolipidoosi kopsu makrofaagides memantiini kogunemise tõttu lüsoosoomides. See toime on teada teiste katioonamfifiilsete omadustega toimeainete puhul. Esineb võimalik seos memantiini kogunemise ja kopsudes täheldatud vakuolisatsiooni vahel. See on ilmnenud vaid suurte annuste kasutamisel närilistel. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Standardtestides ei ole memantiini genotoksilist toimet täheldatud. Hiirte ja rottide eluaegsetes uuringutes ei ilmnenud ravimi kartsinogeenset toimet. Memantiin ei olnud teratogeenne rottidel ja küülikutel, isegi emasloomale toksiliste annuste kasutamisel, samuti ei leitud memantiini ebasoodsat toimet fertiilsusele. Rottidel täheldati loote kasvupeetust kontsentratsioonide puhul, mis on samad või veidi kõrgemad inimesel saavutatavatest kontsentratsioonidest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat.

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Makrogool 3350
Titaandioksiid (E171)
Talk
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium-PVC/PVDC blistrid pakendatud pappkarpidesse, mis sisaldavad 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 ja 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Kreeka

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/826 /001
EU/1/13/826 /002
EU/1/13/826 /003
EU/1/13/826 /004
EU/1/13/826 /005
EU/1/13/826 /006
EU/1/13/826 /012
EU/1/13/826 /013
EU/1/13/826 /014

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. aprill 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08. jaanuar 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine LEK 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 16,62 mg memantiinile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kahvatupunased, ovaalne õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.

Poolitusjoon ei ole mõeldud tableti purustamine.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mõõduka kuni raske Alzheimeri tõve ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja juhendama Alzheimeri dementsuse diagnoosimisele ja ravile spetsialiseerunud arst. Ravi tohib alustada vaid juhul, kui patsiendil on olemas hooldaja, kes kontrollib regulaarselt ravimi võtmist. Diagnoos tuleb panna vastavalt kehtivatele juhiste. Memantiini taluvust ja annustamist tuleb regulaarselt uuesti hinnata, soovitatavalt kolme kuu jooksul pärast ravi algust. Seejärel tuleb memantiini kliinilist kasu ja patsiendi taluvust ravile uuesti hinnata regulaarselt vastavalt kehtivatele ravijuhenditele. Säilitusravi võib jätkata seni, kuni ravist saadav kasu on soodne ja patsient talub ravi memantiiniga. Memantiinravi katkestamist tuleks kaaluda siis, kui terapeutilist efekti enam ei esine või kui patsient ei talu ravi.

Annustamine

Täiskasvanud

Annuse tiitrimine

Soovitav algannus on 5 mg päevas, mis on esimese nelja ravinädala jooksul järk-järgult suurenenud, saavutades soovitud säilitusannuse järgmiselt::

1. nädal (1....7. päev):

Patsient peab võtma pool 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti (5 mg) ööpäevas 7 päeva jooksul.

2. nädal (8....14. päev):

Patsient peab võtma ühe 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti (10 mg) ööpäevas 7 päeva jooksul.

3. nädal (15....21. päev):

Patsient peab võtma poolteist 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti (15 mg) ööpäevas 7 päeva jooksul.

Alates 4. nädalast (22....28. päev):

Patsient peab võtma kaks 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti (20 mg) ööpäevas 7 päeva jooksul.

Maksimaalne ööpäevane annus on 20 mg päevas.

Säilitusannus

Soovitav säilitusannus on 20 mg ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

kliiniliste uuringute põhjal on soovitatav annus üle 65-aastastele patsientidele 20 mg ööpäevas (üks tablett üks kord ööpäevas) nagu eespool kirjeldatud.

Neerukahjustus

kergelt häirunud neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens 50...80ml/min) ei ole annuse vähendamine vajalik. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) tuleb ööpäevast annust vähendada 10 mg-ni. Kui taluvus on hea pärast vähemalt 7-päevast ravi, siis võib annust suurendada kuni 20 mg/ööpäevas vastavalt standardsele tiitrimisskeemile. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 5...29 ml/min) peab päevane annus olema 10 mg ööpäevas.

Maksakahjustus

kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh A ja Child-Pugh B) ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientidel pole memantiini kasutamise kohta andmeid. Memantine LEK't ei ole soovitatav manustada raske maksakahjustusega patsientidele.

Lapsed

Memantine LEK ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud.

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Memantine LEK on mõeldud suukaudseks kasutamiseks.

Memantine LEK't manustatakse üks kord ööpäevas ja ravimi peab iga päev sisse võtma samal ajal.

Õhukese polümeerikatttega tabletid võib sisse võtta kas söögiga või söögita.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes loetletud punktis 6.1..

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatusega peab ravima patsiente, kellel esineb epilepsia, kellel on varem esinenud krampe või kellel esinevad epilepsia teket soodustavad faktorid.

Vältida tuleb N-metüül-D-aspartaadi (NMDA-) antagonistide (amantadiin, ketamiin või deksametorfaan) samaaegset kasutamist. Need toimeained toimivad samadele retseptoritele nagu memantiin, mistõttu kõrvaltoimeid (peamiselt kesknärvisüsteemiga (KNS) seotud) võib esineda sagedamini või enam väljendunult (vt ka lõik 4.5).

Mõnede tegurite tõttu, mis võivad tõsta uriini pH taset (vt lõik 5.2 „Eliminatsioon“), võib vajalik olla patsiendi hoolikas jälgimine. Nendeks teguriteks on drastilised muutused dieedis, nt üleminek taimetoidule või maosisu leelistavate puhvrite rohke manustamine. Uriini pH tõusu võivad põhjustada ka renaalne tubulaaratsidoos või *Proteus*-rühma bakterite poolt põhjustatud kuseteede rasked infektsioonid.

Enamikes kliinilistes uuringutes ei osalenud hiljuti põetud müokardiinfarkti, südame paispuudulikkuse (NYHA III...IV) või ravile allumatu hüpertensiooniga patsiendid. Seetõttu on vastavad andmed vähesed ning nende haigustega patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Abiained: Tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harva esineva päriliku fruktoositalumatusega, Lappi'i laktaasi defitsiitsusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablett, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Memantiini farmakoloogiliste toimete ja toimemehhanismi tõttu võivad ilmned järgmised koostoimed:

- Toimemehhanism lubab arvata, et NMDA-antagonistide (sh memantiini) samaaegne manustamine võib tugevdada L-dopa, dopaminergiliste agonistide ja antikolinergiliste ravimite toimet. Väheneda võib barbituraatide ja neuroleptikumide toime. Memantiini manustamine koos spasmolüütiliste ravimitega, dantroleeni või baklofeeniga võib muuta nende toimet ning vajalikuks võib osutuda annuse korrigeerimine.
- Memantiini ja amantadiini koosmanustamist tuleb vältida, kuna on oht farmakotoksilise psühhoosi tekkeks. Mõlemad toimeained on keemiliselt sarnased NMDA-antagonistid. Sama võib kehtida ketamiini ja dekstrometorfaani kohta (vt ka lõik 4.4). Avaldatud on üks juhtum memantiini ja fenütoiini kombinatsiooni võimaliku ohtlikkuse kohta.
- Memantiiniga võivad koostoimeid anda ka teised amantadiiniga sama renaalset katioontransportsüsteemi kasutavad toimeained nagu tsimetidiin, ranitidiin, prokaiinamiid, kinidiin, kiniin ja nikotiin, mille tagajärjel võib suureneda nende ravimite kontsentratsioon vereplasmas.
- Memantiini manustamisel koos hüdroklorotiasiidi või mõne hüdroklorotiasiidi sisaldava kombineeritud preparaadiga võib väheneda hüdroklorotiasiidi sisaldus seerumis.
- Samaaegselt varfariiniga ravitud patsientidel teatati turuletulekujärgsete kogemuste põhjal üksikjuhtudel esinenud rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR, *international normalized ratio*) väärtuse suurenemisest. Kuigi põhjuslikku seost ei ole välja selgitatud, on samaaegselt suukaudseid antikoagulante saavatel patsientidel soovitatav jälgida protrombiini aega või INR väärtust.

Ühekordse annuse manustamisel farmakokineetika uuringutes noortel ja tervetel inimestel ei täheldatud olulisi toimeainetevahelisi koostoimeid memantiini ja gliburiidi/metformiini või donepesiili vahel.

Kliinilistes uuringutes noortel ja tervetel inimestel ei täheldatud memantiini mõju galantamiini farmakokineetikale.

Memantiin ei inhibeer CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flaviini sisaldavat monooksügenaasi, epoksiidhüdrolaasi ega sulfiteerumist *in vitro*.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Memantiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud koguses. Loomkatsetes on ilmnenud intrauteriinset kasvu vähendav toime kontsentratsioonide puhul, mis on võrdsed või veidi suuremad inimesel saavutatavast kontsentratsioonist (vt lõik 5.3). Potentsiaalne oht inimestele ei ole teada. Memantiini tohib raseduse ajal kasutada vaid äärmisel vajadusel.

Imetamine

Ei ole teada, kas memantiin eritub inimese rinnapiima, kuid võttes arvesse ravimi lipofiilsust, on see tõenäoline. Memantiini kasutavad naised ei tohi last rinnaga toita.

Fertiilsus

Fertiilsuse mittekliinilistes isas- ja emasloomade uuringutes memantiini kõrvaltoimeid ei täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõõdukas kuni raske Alzheimeri tõbi kahjustab tavaliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Peale selle on Memantine LEK'i vähene kuni keskmine mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, mistõttu tuleb patsiente hoiatada, et nad oleksid eriti ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kerge kuni raske dementsuse kliinilistes uuringutes 1784 ja 1595 patsiendiga, kes said vastavalt memantiin't või platseebot, ei olnud memantiin'ga tekkinud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus platseebo omast erinev, kõrvaltoimed olid oma raskusastmelt enamasti kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimetest olid memantiinirühmas kõrgema esinemissagedusega kui platseeborühmas peavalu (vastavalt 6,3% vs 5,6%), peavalu (5,2% vs 3,9%), kõhukinnisus (4,6% vs 2,6%), unisus (3,4% vs 2,2%) ja hüpertensioon (4,1% vs 2,8%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Alljärgnevas tabelis on esitatud memantiini kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt kogunenud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on jaotatud organsüsteemi klasside kaupa, kasutades esinemissageduse tähistamiseks järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), ei ole teada (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Seeninfektsioonid
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus ravimi suhtes
Psühhiaatrilised häired	Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Teadmata	Unisus Segasus Hallutsinatsioonid ¹ Psühhootilised reaktsioonid ²
Närvisüsteemi häired	Sage Sage Aeg-ajalt Väga harva	Pearinglus Tasakaaluhäired Ebanormaalne kõnnak Krambid
Südamehäired	Aeg-ajalt	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Sage Aeg-ajalt	Hüpertensioon Venoosne tromboos/trombembolia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	düspnoe
Seedetrakti häired	Sage Aeg-ajalt Teadmata	Kõhukinnisus Oksendamine Pankreatiit ²
Maksa ja sapiteede häired	Sage Teadmata	Maksafunktsiooninäitajate tõus Hepatiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage Aeg-ajalt	Peavalu Väsimus

¹ Hallutsinatsioone on peamiselt täheldatud raske Alzheimer'i tõvega patsientidel.

² Turuletulekujärgsetele kogemustele tuginevad üksikjuhud.

Alzheimer'i tõbe on seostatud depressiooni, suitsidaalsete mõtete ja suitsiidiga. Turuletulekujärgsest kogemusest on selliseid juhtumeid memantiiniga ravitud patsientidel ka teatatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete andmete põhjal on kogemused üleannustamisega piiratud.

Sümptomid

Suhteliselt suurte üleannustega (vastavalt 200 mg ja 105 mg/ööpäevas 3 päeva jooksul) seostatud sümptomid on olnud kas ainult väsimus, nõrkus ja/või kõhulahtisus või ei olnud üldse ühtegi sümptomit. Juhul kui üleannuse suurus polnud teada või oli alla 140 mg, ilmnesisid patsientidel kesknärvisüsteemi (segasus, uimasus, unisus, vertiigo, ärrituvus, agressiivsus, hallutsinatsioonid ja kõnnaku häired) ja/või gastrointestinaaltraktiga (oksendamine ja kõhulahtisus) seotud sümptomid.

Kõige ekstreemsema üleannustamise juhtumi puhul jäi patsient kesknärvisüsteemi nähtudega (kooma 10 päeva, hiljem diploopia ja agitatsioon) elama 2000 mg memantiini suukaudsel manustamisel. Patsient sai sümptomaatilist ravi ja plasmafereesi. Patsient paranes ilma jäädava kahjustuseta.

Teise suure üleannustamise juhtumi puhul jäi samuti patsient elama ning paranes. Patsient oli saanud suukaudu 400 mg memantiini. Patsiendil tekkisid kesknärvisüsteemi nähud nagu rahutus, psühhos, nägemishallutsinatsioonid, krambivalmidus, unisus, stuupor ja teadvusetus.

Ravi

Üleannustamise puhul peab ravi olema sümptomaatiline. Intoksikatsiooni või üleannustamise puhul pole olemas spetsiifilist antidooti. Vajadusel tuleks rakendada toimeaine eemaldamiseks standardseid kliinilisi protseduure, st maoloputust, aktiivsütt (potentsiaalse entero-hepaatilise ringe takistamine), uriini happeliseks muutmist, forsseeritud diureesi.

Kesknärvisüsteemi (KNSi) üldise ülestimulatsiooni tunnuste ja sümptomite puhul tuleks kaaluda hoolikat kliinilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühhoanaleptikumid; teised dementsusevastased ained, ATC-kood: N06DX01.

Üha rohkem on andmeid selle kohta, et glutamaatergilise neurotransmissiooni häired (eriti NMDA-retseptorite tasemel) soodustavad nii haigusnähtude avaldumist kui haiguse progresseerumist neurodegeneratiivse dementsuse korral.

Memantiin on pingesõltuv, mõõduka afiinsusega mittekonkureeriv NMDA-retseptorite antagonist. Ta moduleerib glutamaadi patoloogiliselt kõrgeks tõusnud toonilise taseme toimed, mis võivad põhjustada neuronaalseid funktsioonihäireid.

Kliinilised uuringud

Mõõduka kuni raske Alzheimer'i tõvega (MMSE (*mini mental state examination*) algskoor 3...14) patsientide rühma olulise tähtsusega monoterapia uuringus osales kokku 252 ambulatoorset patsienti. Uuringus ilmsid memantiini eelised võrreldes platseeboga 6 kuu jooksul (jälgitud parameetrid: tajutav muutus arsti intervjuu põhjal (CIBIC-Plus): $p=0,025$; Alzheimeri tõve ühisuuring - igapäevategevused (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; raske häire kogum (SIB): $p=0,002$).

Kerge kuni mõõduka Alzheimer'i tõve (MMSE algskooridega 10 kuni 22 punkti) memantiini olulise tähtsusega monoterapia uuring hõlmas 403 patsienti. Esmased uuringu tulemused 24. nädalal pärast viimast tehtud hindamist memantiiniga ravitud patsientidel on näidanud statistiliselt oluliselt paremat toimet, kui platseebot saanud patsientidel järgmiste testide osas – Alzheimeri tõve hindamise skaala (ADAS-cog) ($p=0,003$) ja CIBIC-plus ($p=0,004$).

Teises kerge kuni mõõduka raskusega Alzheimer'i tõve monoterapia randomiseeritud uuringus oli 470 patsienti (MMSE algskooridega 11...23). Prospektiivses esimeses analüüsis ei täheldatud 24. nädalal esimese efektiivsuse lõpptulemuse statistiliselt olulist erinevust.

Kuue III faasi, platsebo-kontrolliga, 6-kuulistes kliinilistes uuringutes (kaasa arvatud monoterapia ja atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorite püsiva annusega uuringud) osalenud mõõduka kuni raske Alzheimer'i tõvega (st MMSE algskoor alla 20) patsientide metaanalüüs näitas memantiinravi statistiliselt olulist eelist kognitiivsete, üldiste ja funktsionaalsete parameetrite osas.

Kui patsiendid identifitseeriti kõigi kolme eelpoolnimetatud parameetri halvenemise järgi, siis tulemused näitasid memantiini statistiliselt olulist halvenemist vältivat toimet, st platseeborühma patsientidel halvenesid kõik kolm parameetrit poole rohkem kui memantiinirühma patsientidel (21% vs 11% $p=0,0001$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Memantiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%. $t_{\max}$ on 3...8 tundi. Toit ei mõjuta memantiini imendumist.

Jaotumine

Ööpäevase annuse 20 mg kasutamisel on memantiini tasakaalukontsentratsioon plasmas 70...150 ng/ml (0,5...1 mikromooli), mis on indiviiditi väga erinev. Ööpäevase annuse 5...30 mg kasutamisel oli keskmine ravimi sisalduse suhe tserebrospinaalvedelikus/seerumis 0,52. Jaotusruumala on ligikaudu 10 l/kg. Memantiini seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 45%.

Biotransformatsioon

Inimesel esineb ligikaudu 80% tsirkuleerivast memantiinist muutumatul kujul. Põhimetaboliidid on N-3,5-dimetüülgludantaan, 4- ja 6-hüdroksümetantiini isomeerne segu, ning 1-nitroso-3,5-dimetüüladamantaan. Ühelgi neist metaboliidist ei ole NMDA-antagonisti aktiivsust. *In vitro* ei ole täheldatud tsütokroom P450 poolt katalüüsitud metabolismi.

^{14}C -memantiini suukaudse manustamise uuringus leiti keskmiselt 84% annusest 20 päeva jooksul, üle 99% eritus neerude kaudu.

Eritumine

Memantiini eliminatsioon on ühefaasiline terminaalne poolväärtusajaga 60...100 tundi. Normaalse neerufunktsiooniga vabatahtlikel on kogukliirens 170 ml/min/1,73 m² ja osa renaalsest kogukliirensist saavutatakse tubulaarsekretsiooni teel.

Renaalne eliminatsioon hõlmab ka tagasiimendumist neerutorukestest, mida arvatavasti vahendavad katioontransportvalgud. Memantiini eritumise kiirus neerude kaudu võib aluselise uriini puhul väheneda 7...9 korda (vt lõik 4.4). Uriin võib muutuda aluseliseks drastiliste muutuste tagajärjel dieedis (nt üleminekul taimetoidule) või maosisu leelistavate puhvrite rohkel tarbimisel.

Lineaarsus

Vabatahtlikega läbiviidud uuringutest on ilmnenud lineaarne farmakokineetika annusevahemikus 10...40 mg.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

memantiini 20 mg ööpäevaannuses puhul on ravimi sisaldus tserebrospinaalvedelikus võrdne memantiini k_i -väärtusega (k_i = inhibitsioonikonstant), mis inimese frontaalkorteksis on 0,5 mikromooli.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel teostatud lühiajalistes uuringutes on memantiin (nagu ka teised NMDA-antagonistid) neuronaaalse vakuolisatsiooni ja nekroosi (Olney kolded) esile kutsunud vaid annuste kasutamisel, mille tulemusena saavutatavad maksimaalsed kontsentratsioonid seerumis on väga kõrged. Vakuolisatsiooni ja nekroosi tekkele on eelnenud ataksia ja muud prekliinilised nähud. Kuna neid toimeid ei ole täheldatud pikaajalistes uuringutes närilistel ega mittenärilistel, on nende leidude kliiniline tähtsus teadmata.

Muutusi silmades on leitud korduva annuse toksilisuse uuringutes närilistel ja koertel, kuid mitte ahvidel. Memantiini kliiniliste uuringute raames teostatud spetsiifilistes silmauuringutes ei leitud muutusi silmades.

Närilistel täheldati fosfolipidoosi kopsu makrofaagides memantiini kogunemise tõttu lüsoosoomides. See toime on teada teiste katioonamfiilsete omadustega toimeainete puhul. Esineb võimalik seos

memantiini kogunemise ja kopsudes täheldatud vakuolisatsiooni vahel. See on ilmnenu vaid suurte annuste kasutamisel nÄrilistel. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Standardtestides ei ole memantiini genotoksilist toimet täheldatud. Hiirte ja rottide eluaegsetes uuringutes ei ilmnenu ravimi kartsinogeenset toimet. Memantiin ei olnud teratogeenne rottidel ja küülikutel, isegi emasloomale toksiliste annuste kasutamisel, samuti ei leitud memantiini ebasoodsat toimet fertiilsusele. Rottidel täheldati loote kasvupeetust kontsentratsioonide puhul, mis on samad või veidi kõrgemad inimesel saavutatavatest kontsentratsioonidest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos,
Naatriumkroskarmelloos,
Kolloidne veevaba rÄnidioksiid,
Magneesiumstearaat.

Tableti kate

Polüvinüülalkohol,
Makrogool 3350,
Titaandioksiid (E171),
Talk,
Kollane raudoksiid (E172),
Punane raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium-PVC/PVDC blistrid pakendatud pappkarpidesse, mis sisaldavad 28, 30, 42, 56, 98 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Kreeka

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/13/826 /007
EU/1/13/826 /008
EU/1/13/826 /009
EU/1/13/826 /010
EU/1/13/826 /011
EU/1/13/826 /015

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. aprill 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08. jaanuar 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, 1526 Ljubljana
Slovenia

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture
Block No 5
EL-69300 Rodopi
Kreeka

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Kreeka

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine LEK 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
memantiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 8,31 mg memantiinile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid.
28 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 õhukese polümeerikattega tabletti.
42 õhukese polümeerikattega tabletti.
50 õhukese polümeerikattega tabletti.
56 õhukese polümeerikattega tabletti.
60 õhukese polümeerikattega tabletti.
98 õhukese polümeerikattega tabletti.
100 õhukese polümeerikattega tabletti.
112 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Kreeka
Tel.: +30 210 66 65 067
Email: info@pharmathen.com

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/13/826 /001 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/826 /002 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/826 /003 42 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/826 /004 50 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/826 /005 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/826 /006 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/826 /012 98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/826 /013 100 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/826 /014 112 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Memantine LEK 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

TABLETTIDE BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine LEK 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
memantiinvesinikkloriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pharmathen S.A.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUBER

Partii nr

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine LEK 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
memantiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 16,62 mg memantiinile).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid.
28 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 õhukese polümeerikattega tabletti.
42 õhukese polümeerikattega tabletti.
56 õhukese polümeerikattega tabletti.
98 õhukese polümeerikattega tabletti.
100 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Kreeka
Tel.: +30 210 66 65 067
Email: info@pharmathen.com

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/13/826 /007 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/826 /008 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/826 /009 42 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/826 /010 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/826 /011 98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/826 /015 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Memantine LEK 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

TABLETTIDE BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Memantine LEK 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
memantiinvesinikkloriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pharmathen S.A.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUBER

Partii nr

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Memantine LEK 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid **Memantine LEK 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid** memantiinvesinikkloriid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Memantine LEK ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Memantine LEK võtmist
3. Kuidas Memantine LEK't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Memantine LEK't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Memantine LEK ja milleks seda kasutatakse

Kuidas Memantine LEK toimib

Memantiin LEK sisaldab toimeainena memantiinvesinikkloriidi.

Memantine LEK kuulub dementsusevastaste ravimite rühma.

Alzheimeri tõve korral esinev mälukaotus on tingitud närviimpulsside häirunud ülekandest ajus. Ajus on niinimetatud N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) retseptorid, mis osalevad õppimise ja mäluga seotud närviimpulsside ülekandes. Memantine LEK kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse NMDA-retseptorite antagonistideks. Memantine LEK toimib nendele NMDA-retseptoritele, parandades närviimpulsside ülekannet ja mälu.

Milleks Memantine LEK't kasutatakse

Memantine LEK't kasutatakse mõõduka kuni raske Alzheimeri tõve raviks.

2. Mida on vaja teada enne Memantine LEK't võtmist

Ärge võtke Memantine LEK't

- kui olete memantiinvesinikkloriidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Memantine LEK võtmist rääkige oma arsti või apteekriga.

- kui teil on kunagi esinenud epilepsiahoogusid;
- kui te olete hiljuti põdenud müokardiinfarkti (südamerabandust) või kui teil esineb südame paispuudulikkus või ravile allumatu hüpertensioon (kõrge vererõhk).

Neil juhtudel peab ravi toimuma hoolika järelevalve all ning arst hindab regulaarselt Memantine LEK-ravist saadavat kliinilist kasu.

Kui teil esineb neerupuudulikkus (neeruprobleemid), peab arst hoolikalt jälgima teie neerufunktsiooni ja vajadusel kohandama sellele vastavalt memantiini annust.

Vältida tuleb amantadiini (Parkinsoni tõve ravim), ketamiini (enamasti anesteetikumina kasutatav ravim), dekstrometorfaani (enamasti köha ravimiseks kasutatav ravim) ja teiste NMDA-antagonistide samaaegset kasutamist.

Lapsed ja noorukid

Memantine LEK't ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Memantine LEK

Teatage oma arstile või apteekrile kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Memantine LEK võib muuta eriti järgnevate ravimite toimeid ja nende ravimite annused võivad vajada kohandamist teie arsti poolt:

- amantadiin, ketamiin, dekstrometorfaan;
- dantroleen, baklofeen;
- tsimetidiin, ranitidiin, prokaiinamiid, kinidiin, kiniin, nikotiin;
- hüdroklorotiasiid (või seda sisaldavad kombineeritud preparaadid);
- antikoliinergilised ravimid (mida üldjuhul kasutatakse motoorsete ehk liigutushäirete või soolespasmide raviks);
- krambivastased ravimid (kasutatakse krambihoogude ennetamiseks ja raviks);
- barbituraadid (kasutatakse unehäirete korral);
- dopaminergilised agonistid (näiteks L-dopa, bromokriptiin);
- neuroleptikumid (kasutatakse psüühikahäirete raviks);
- suukaudsed antikoagulandid.

Kui te lähete haiglaravile, informeerige arsti, et te võtate Memantine LEK't.

Memantiin LEK koos toidu ja joogiga

Teatage oma arstile, kui te olete hiljuti teinud või kavatsete teha olulisi muutusi oma dieedis (näiteks tavaliselt toidult rangele taimetoidule üleminek) või kui teil esineb renaalne tubulaaratsidoos (hapet moodustavate ainete liigne sisaldus veres neerufunktsiooni häire tõttu) või kuseteede (uriini voolutee) raske infektsioon. Nimetatud juhtudel võib arst muuta ravimi annust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga

Rasedus

Memantiini ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Memantine LEK't kasutavad naised ei tohi last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Arst ütleb teile, kas teie haigus lubab teil ohutult autot juhtida ja masinatega töötada. Samuti võib Memantine LEK mõjutada reaktsioonikiirust, muutes autojuhtimise ja masinatega töötamise sobimatuks.

Memantine LEK sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablett, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Memantine LEK't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga

Annus

Memantine LEK soovitatav annus täiskasvanutele ja eakatele patsientidele on 20 mg üks kord ööpäevas. Kõrvaltoimete riski vähendamiseks suurendatakse annust ravi alguses järk-järgult vastavalt alljärgnevale skeemile:

1. nädal	pool 10 mg tabletti
2. nädal	üks 10 mg tablett
3. nädal	poolteist 10 mg tabletti
4. nädal ja edasi	kaks 10 mg tabletti või üks 20 mg tablett

Tavaline algannus on pool tabletti 10 mg üks kord ööpäevas (1 x 5 mg) esimesel nädalal. Teisel nädalal suurendatakse seda ühe tabletini 10 mg üks kord ööpäevas (1 x 10 mg) ja kolmandal nädalal 1 ja poole tabletini 10 mg üks kord ööpäevas. Alates neljandast nädalast on tavaline annus 2 tabletti üks kord päevas (1 x 20 mg).

Annus neerufunktsiooni häirega patsientidel

Kui teil esineb neerufunktsiooni häire, määrab arst teile sobiva annuse. Antud juhul kontrollib arst regulaarselt teie neerufunktsiooni.

Manustamine

Memantine LEK't võetakse suu kaudu üks kord ööpäevas. Ravitoime saamiseks tuleb ravimit võtta regulaarselt iga päev samal kellaajal. Tabletid tuleb koos väheses veega alla neelata. Tablette võib võtta koos söögiga või ilma.

Ravi kestus

Jätkake Memantine LEK võtmist senikaua, kui see teile kasulikult mõjub. Arst hindab ravi regulaarselt.

Kui te võtate Memantine LEK't rohkem kui ette nähtud

- Memantine LEK üleannustamisel puudub üldjuhul kahjulik mõju. Teil võivad ilmneda sümptomid, mida on kirjeldatud lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.
- Suure üleannustamise korral kontakteeruge arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse, kuna te võite vajada arstiabi.

Kui te unustate Memantine LEK't võtta

- Kui teile meenub, et olete unustanud Memantine LEK annuse võtmata, siis oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Üldiselt on täheldatud kõrvaltoimed olnud kerged kuni mõõdukad.

Sage (esineb 1 kuni 10 kasutajal 100-st):

- Peavalu, unisus, kõhukinnisus, maksafunktsiooni näitajate tõus, pearinglus, tasakaaluhäired, pindmine hingamine, kõrge vererõhk ja ülitundlikkus ravimi suhtes.

Aeg-ajalt (esineb 1 kuni 10 kasutajal 1000-st):

- Väsimus, seeninfektsioonid, segasus, hallutsinatsioonid, oksendamine, ebanormaalne kõnnak, südamepuudulikkus ja venoosne tromboos (trombemboolia).

Väga harv (esineb vähem kui 1 kasutajal 10 000-st):

- Krambid.

Teadmata sagedus (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Kõhunäärme põletik, maksapõletik (hepatiit) ja psühhootilised reaktsioonid.

Alzheimer'i tõbe on seostatud depressiooni, suitsidaalsete mõtete ja suitsiidiga. Turule tuleku järgest kogemusest on selliseid juhtumeid Memantine LEK'ga ravitud patsientidel ka teatatud.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Memantine LEK't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Memantine LEK sisaldab

- Toimeaine on memantiinvesinikkloriid.
Üks 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 8,31 mg memantiinile.
Üks 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg memantiinvesinikkloriidi, mis vastab 16,62 mg memantiinile.
- Teised koostisosad on:
Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid ja magneesiumstearaat, kõik tableti sisus ja hüpromelloos, makrogool 400, titaandioksiid (E171) ja kollane raudoksiid (E172), kõik tableti kattes.

10 mg:

Tableti kate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), talk, makrogool 3350 ja kollane raudoksiid (E172).

20 mg:

Tableti kate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), talk, makrogool 3350, kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172).

Kuidas Memantine LEK välja näeb ja pakendi sisu

Memantine LEK 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Memantine LEK 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatupunased, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.

Poolitusjoon ei ole mõeldud tableti purustamiseks.

Memantiin LEK 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval PVC / PVDC-alumiinium blisterpakendites, kus on 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 ja 112 tabletti.

Memantiin LEK 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval PVC / PVDC-alumiinium blisterpakendites, kus on 28, 30, 42, 56, 98 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Pharmathen S.A., 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Kreeka

Tootjad

Pharmathen S.A , 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Kreeka

Pharmathen International S.A., Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Kreeka

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Sloveenia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Sandoz n.v./s.a.

Tél/Tel: +32 2 722 97 81

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: + 370 5 2636 037

България

Sandoz d.d Representative office

Тел.: + 359 2 970 47 4

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz n.v./s.a.

Tel: + 32 2 722 97 81

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: + +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: + 36 1 430 2896

Danmark

Sandoz A/S

Tel: + 45 6395 1000

Malta

Cherubino LTD

Tel: + 356 21 343 270

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 08024 902-4513

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: + 31 (0)36 5241600

Eesti

Sandoz d.d. Estonia

Tel: + 372 6652405

Norge

Sandoz A/S

Tlf: + 45 6395 1000

Ελλάδα

Sambrook Pharmaceuticals Med SA

800 110 0333 (χωρίς χρέωση) / +30-210-8194280

Österreich

Sandoz GmbH

Tel: + 43 5338 200

España

Polska

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: + 34 91 740 12 92

France

Sandoz
+33 1 49 64 48 21

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

ROWEX LTD
Tel: + 353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: + 39 02 96 54 3483

Κύπρος

P.T.Hadjigeorgiou Co Ltd
Τηλ: + 357 – 25372425

Latvija

Sandoz d.d. representative office Latvia.
Tel: + 371 6789 2006

Lek S.A.

Tel.: + 48 /22/ 549 15 43, +48 /22/ 549 07 24

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: + 351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL Romania
Tel: + 40 21 407 51 83

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Tel: + 386 1 580 3327

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizačná zložka
Tel: + 421-2/48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: + 45 6395 1000

Sverige

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: + 44 1276 698020

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.