

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Memantin LEK 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg memantinklorida, što odgovara 8,31 mg memantina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žuta filmom obložena tableta ovalnog oblika urezana na jednoj strani.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije. Terapiju treba započeti samo ako je dostupan njegovatelj koji će redovito nadzirati bolesnikovo uzimanje lijeka. Dijagnozu treba postaviti prema važećim smjernicama. Podnošljivost i doziranje memantina treba redovito ponovno procjenjivati, po mogućnosti unutar tri mjeseca od početka liječenja. Nakon toga, klinička korist memantina i podnošljivost liječenja trebaju biti redovito ponovno procjenjivane u skladu s važećim kliničkim smjernicama. Terapija održavanja može se nastaviti toliko dugo dok je terapijska korist povoljna i dok bolesnik dobro podnosi liječenje memantinom. Kada više ne postoji dokaz terapijskog učinka ili ako bolesnik ne podnosi liječenje, treba razmotriti prekid liječenja memantinom.

Doziranje

Odrasli:

Titiranje doze

Maksimalna dnevna doza je 20 mg na dan. Radi smanjenja rizika od nuspojava, doza održavanja se postiže titracijom povećavanjem doze od 5 mg tjedno tijekom prva 3 tjedna na sljedeći način:

1. tjedan (1. – 7. dan):

Bolesnik treba uzimati polovicu filmom obložene tablete od 10 mg (5 mg) dnevno tijekom 7 dana.

2. tjedan (8. – 14. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu filmom obloženu tabletu od 10 mg (10 mg) dnevno tijekom 7 dana.

3. tjedan (15. – 21. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu i pol filmom obloženu tabletu od 10 mg (15 mg) dnevno tijekom 7 dana.

Od 4. tjedna nadalje:

Bolesnik treba uzimati dvije filmom obložene tablete od 10 mg (20 mg) dnevno.

Doza održavanja
Preporučena doza održavanja je 20 mg dnevno.

Posebne populacije

Starije osobe

Temeljem kliničkih ispitivanja, preporučena doza za bolesnike starije od 65 godina iznosi 20 mg dnevno (dvije tablete od 10 mg jedanput na dan), kao što je gore opisano.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 mL/min) nije potrebna prilagodba doze. Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-49 mL/min) dnevna doza bi trebala biti 10 mg na dan. Ako se lijek dobro podnosi tijekom razdoblja liječenja od najmanje 7 dana, doza se može povećati do 20 mg/dan prema standardnoj shemi titriranja. Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 5-29 mL/min) dnevna doza bi trebala biti 10 mg dnevno.

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh A i Child-Pugh B) nije potrebna prilagodba doze. Nisu dostupni podaci o primjeni memantina kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Ne preporučuje se primjena lijeka Memantine LEK kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Memantine LEK u djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Memantin LEK je za peroralnu primjenu. Memantin LEK treba primjenjivati jedanput na dan i potrebno ga je uzimati svaki dan u isto vrijeme. Filmom obložene tablete mogu se uzimati sa ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se oprez kod bolesnika s epilepsijom, konvulzijama u anamnezi ili bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za pojavu epilepsije.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu antagonista N-metil-D-aspartata (NMDA) kao što su amantadin, ketamin ili dekskrometorfan. Ovi spojevi djeluju na isti sustav receptora kao i memantin te bi nuspojave (uglavnom povezane sa središnjim živčanim sustavom (SŽS)) mogle biti učestalije ili izraženije (vidjeti također dio 4.5).

Neki čimbenici koji mogu povišiti pH mokraće (vidjeti dio 5.2 "Eliminacija") mogu zahtijevati pažljivo nadziranje bolesnika. Ti čimbenici uključuju drastičnu promjenu načina prehrane, npr. prelazak s mesne na vegetarijansku prehranu ili uzimanje izrazito velike količine alkalizirajućih želučanih pufera. Također, pH mokraće može biti povišen zbog stanja renalne tubularne acidoze (RTA) ili teških infekcija mokraćnog trakta uzrokovanih bakterijama vrste *Proteus*.

Iz većine kliničkih ispitivanja bili su isključeni bolesnici koji su nedavno imali infarkt miokarda, nekompenzirano kongestivno zatajenje srca (NYHA III-IV) ili nekontroliranu hipertenziju.

Posljedično, dostupni su samo ograničeni podaci te je potrebno pažljivo nadzirati bolesnike s navedenim stanjima.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableta, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog farmakoloških učinaka i mehanizma djelovanja memantina moguće su sljedeće interakcije:

- Način djelovanja sugerira da bi učinci L-dope, dopaminergičkih agonista i antikolinergika mogli biti pojačani pri istodobnom liječenju NMDA-antagonistima poput memantina. Učinci barbiturata i neuroleptika mogu biti smanjeni. Istodobna primjena memantina sa spazmoliticima, dantrolenom ili baklofenom može promijeniti njihov učinak te će možda biti potrebna prilagodba doze.
- Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu memantina i amantadina zbog rizika od farmakotoksične psihoze. Oba spoja su kemijski srodni NMDA-antagonisti. Isto bi moglo vrijediti za ketamin i deksmetorfan (vidjeti također dio 4.4). Objavljen je jedan slučaj o mogućem riziku također za kombinaciju memantina i fenitoina.
- Ostale djelatne tvari poput cimetidina, ranitidina, prokainamida, kinidina, kinina i nikotina koje koriste isti sustav bubrežnog kationskog transporta kao i amantadin mogle bi također stupiti u interakciju s memantinom i dovesti do potencijalnog rizika povišenja njegove koncentracije u plazmi.
- Pri istodobnoj primjeni memantina i hidroklorotiazida (HCT-a), ili bilo koje od kombinacija s HCT-om, postoji mogućnost smanjenja koncentracije HCT-a u serumu.
- U postmarketinškom iskustvu zabilježeni su izolirani slučajevi povišenja međunarodno ujednačenog omjera (INR-a) kod bolesnika koji su istodobno liječeni varfarinom. Iako uzročna povezanost nije utvrđena, preporučljivo je pažljivo praćenje protrombinskog vremena, odnosno INR-a, kod bolesnika koji se istodobno liječe oralnim antikoagulansima.

U farmakokinetičkim ispitivanjima (PK) u kojima su primijenjene pojedinačne doze kod mladih zdravih ispitanika nije uočena značajna interakcija djelatna tvar-djelatna tvar između memantina i gliburida/metformina ili donepezila.

U kliničkom ispitivanju na mladim zdravim ispitanicima nije uočen značajan učinak memantina na farmakokinetiku galantamina.

Memantin nije *in vitro* inhibirao CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooksigenazu koja sadržava flavin, epoksid hidrolazu niti sulfaciju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni memantina u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama upućuju na postojanje mogućnosti smanjenja intrauterinog rasta pri izloženosti dozama istim ili nešto višim nego što su kod ljudi (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Memantin ne bi trebalo upotrebljavati tijekom trudnoće, osim ako to nije izričito potrebno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se memantin u majčino mlijeko ljudi, no, uzimajući u obzir lipofilnost tvari, do toga vjerojatno dolazi. Žene koje uzimaju memantin ne bi trebale dojiti.

Plodnost

Štetni učinci memantina u nekliničkim ispitivanjima plodnosti kod mužjaka i ženki nisu zabilježeni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Umjerena do teška Alzheimerova bolest obično uzrokuje oštećenje sposobnosti upravljanja vozilima i kompromitira sposobnost rada na strojevima. Nadalje, Memantine LEK ima blagi do umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima pa ambulantne bolesnike treba upozoriti da na to obrate posebnu pozornost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima blage do teške demencije, u kojima je 1784 bolesnika liječeno memantinom, a 1595 ih je dobivalo placebo, sveukupna stopa incidencije nuspojava u skupini liječenoj memantinom nije se razlikovala od stope incidencije nuspojava u skupini koja je primala placebo. Nuspojave su uglavnom bile blage do umjerene težine. Nuspojave koje su se najčešće pojavljivale s većom učestalošću u skupini bolesnika liječenih memantinom nego u skupini koja je uzimala placebo bile su omaglica (6,3% naspram 5,6%), glavobolja (5,2% naspram 3,9%), konstipacija (4,6% naspram 2,6%), somnolencija (3,4% naspram 2,2%) i hipertenzija (4,1% naspram 2,8%).

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave koje su prikupljene tijekom kliničkih ispitivanja s memantinom i nakon stavljanja lijeka u promet su prikazane u tablici ispod.

Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava, koristeći sljedeću konvenciju: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar pojedine skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Manje često	gljivične infekcije
Poremećaji imunološkog sustava	Često	preosjetljivost na lijek
Psihijatrijski poremećaji	Često	somnolencija
	Manje često	konfuzija
	Manje često	halucinacije ¹
	Nepoznato	psihotične reakcije ²
Poremećaji živčanog sustava	Često	omaglica
	Često	poremećaji ravnoteže
	Manje često	abnormalni hod
	Vrlo rijetko	napadaji
Srčani poremećaji	Manje često	zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	Često	hipertenzija
	Manje često	venska tromboza/tromboembolija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	dispneja

Poremećaji probavnog sustava	Često	konstipacija
	Manje često	povraćanje
	Nepoznato	pankreatitis ²
Poremećaji jetre i žuči	Često	povišeni rezultat testa jetrene funkcije
	Nepoznato	hepatitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	glavobolja
	Manje često	umor

¹ Halucinacije su opažene uglavnom kod bolesnika s teškom Alzheimerovom bolešću.

² Izolirani slučajevi prijavljeni u postmarketinškom razdoblju.

Alzheimerova bolest povezuje se s depresijom, samoubilačkim mislima i samoubojstvom. Ove su nuspojave prijavljene u postmarketinškom razdoblju kod bolesnika liječenih memantinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**

4.9 Predoziranje

Iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog razdoblja dostupno je samo ograničeno iskustvo u vezi s predoziranjem.

Simptomi

Relativno velika predoziranja (200 mg, odnosno, 105 mg/dan tijekom 3 dana) povezana su ili samo sa simptomima umora, slabosti i/ili proljeva ili su bez simptoma. U slučajevima predoziranja s dozom manjom od 140 mg ili nepoznatom dozom bolesnici su opisivali simptome središnjeg živčanog sustava (konfuziju, omamljenost, somnolenciju, vrtoglavicu, agitaciju, agresiju, halucinacije i poremećaj hoda) i/ili gastrointestinalne simptome (povraćanje i proljev).

U najekstremnijem slučaju predoziranja bolesnik je preživio peroralno uzimanje ukupne količine od 2000 mg memantina s učincima na središnji živčani sustav (koma tijekom 10 dana, a nakon toga diplopija i agitacija). Bolesnik je liječen simptomatski i plazmaferezom. Bolesnik se oporavio bez trajnih posljedica.

U drugom slučaju predoziranja velikom dozom bolesnik je također preživio te se oporavio. Bolesnik je peroralno uzeo 400 mg memantina. Bolesnik je imao simptome središnjeg živčanog sustava poput nemira, psihoze, vizualnih halucinacija, prokonvulzivnosti, somnolencije, stupora i besvjesnog stanja.

Liječenje

U slučaju predoziranja liječenje treba biti simptomatsko. Ne postoji specifični antidot za intoksikaciju ili predoziranje. Treba koristiti standardne kliničke postupke za uklanjanje djelatne tvari, npr. ispiranje želuca, primjenu medicinskog ugljena (prekidanje potencijalne enterohepatičke recirkulacije), zakiseljavanje urina te forsiranu diurezu, kako je prikladno.

U slučaju znakova i simptoma općenite pretjerane stimulacije središnjeg živčanog sustava (SŽS) treba razmotriti pažljivo simptomatsko kliničko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici; ostali lijekovi protiv demencije, ATK oznaka: N06DX01.

Sve je više dokaza da slabo funkcioniranje glutamatergične neurotransmisije, posebice na NMDA-receptorima, doprinosi izraženosti simptoma i progresiji bolesti kod neurodegenerativne demencije.

Memantin je nekompetitivni antagonist NMDA-receptora, umjerenog afiniteta i ovisan o voltaži. On modulira učinke patološki povišenih toničnih razina glutamata koje mogu dovesti do disfunkcije neurona.

Klinička ispitivanja

Pivotalno ispitivanje monoterapije u populaciji bolesnika koji pate od umjerene do teške Alzheimerove bolesti (početne vrijednosti kratkog testa određivanja mentalnog statusa (MMSE) bile su 3-14) uključivalo je ukupno 252 ambulantna bolesnika. U 6. mjesecu ispitivanja pokazani su povoljni učinci liječenja memantinom u usporedbi s placebom (analiza opaženih slučajeva za promjene bazirane na dojmu kliničara nakon intervjua (CIBIC-plus): $p=0,025$; kooperativno ispitivanje Alzheimerove bolesti – aktivnosti svakodnevnog života (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; skup znakova teške onesposobljenosti (SIB): $p=0,002$).

U pivotalno ispitivanje monoterapije memantinom u liječenju blage do umjerene Alzheimerove bolesti (početne vrijednosti ukupnog MMSE od 10 do 22) bila su uključena 403 bolesnika. Bolesnici liječeni memantinom pokazali su statistički značajno bolji učinak nego bolesnici koji su primali placebo u pogledu primarnih ishoda: skala procjene Alzheimerove bolesti (ADAS-cog) ($p=0,003$) i CIBIC-plus ($p=0,004$) u 24. tjednu liječenja (zadnje opažanje preneseno nadalje (LOCF)). U drugom monoterapijskom ispitivanju blage do umjerene Alzheimerove bolesti randomizirano je ukupno 470 bolesnika (početne vrijednosti ukupnog MMSE od 11-23). U prospektivno definiranoj primarnoj analizi nije postignuta statistička značajnost primarnih ishoda djelotvornosti u 24. tjednu.

Metaanaliza bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (ukupni MMSE <20) iz šest placebom kontroliranih ispitivanja faze III u trajanju od 6 mjeseci (uključujući monoterapijska ispitivanja i ispitivanja s bolesnicima na stabilnoj dozi inhibitora acetilkolinesteraze) pokazala je da postoji statistički značajan učinak u korist liječenja memantinom u kognitivnom, globalnom i funkcionalnom području. Kada je ustanovljeno istodobno pogoršanje stanja bolesnika u sva tri područja rezultati su pokazali statistički značajan učinak memantina u sprječavanju pogoršanja, u skupini bolesnika liječenih placebom bilo je dvostruko više pogoršanja u sva tri područja nego u skupini bolesnika liječenih memantinom (21% naspram 11%, $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Memantin ima apsolutnu bioraspoloživost od približno 100%. Vrijednost T_{max} je između 3 i 8 sati. Nema pokazatelja da hrana utječe na apsorpciju memantina.

Raspodjela

Dnevne doze od 20 mg dovode do plazmatskih koncentracija memantina u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu od 70 do 150 ng/mL (0,5 - 1 μ mol) s velikim interindividualnim razlikama. Pri primjeni dnevnih doza od 5 do 30 mg izračunat je srednji omjer cerebrospinalni likvor (CSL)/serum od 0,52. Volumen raspodjele je oko 10 L/kg. Oko 45% memantina veže se na proteine plazme.

Biotransformacija

Kod ljudi je oko 80% memantina u cirkulaciji prisutno u nepromijenjenom obliku. Glavni metaboliti kod ljudi su N-3,5-dimetil-gludantan, izomerna mješavina 4- i 6-hidroksi-memantina i 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Nijedan od navedenih metabolita ne pokazuje NMDA-antagonističku aktivnost. *In vitro* nije otkriven metabolizam kataliziran citokromom P 450.

U ispitivanju u kojem je korišten oralno primijenjen ^{14}C -memantin, uklonjeno je prosječno 84% doze unutar 20 dana, više od 99% izlučeno je putem bubrega.

Eliminacija

Memantin se eliminira monoeksponencijalno s terminalnim $t_{1/2}$ od 60 do 100 sati. Kod dobrovoljaca s normalnom funkcijom bubrega ukupni klirens (Cl_{tot}) iznosi do 170 mL/min/1,73 m², a dio se ukupnog bubrežnog klirensa postiže tubularnom sekrecijom.

Prolaz memantina kroz bubrežni tubulus također uključuje i tubularnu reapsorpciju, vjerojatno posredovanu kationskim transportnim proteinima. Brzina bubrežne eliminacije memantina u uvjetima alkalnog urina može biti smanjena za faktor od 7 do 9 (vidjeti dio 4.4). Alkalizaciju urina može izazvati drastična promjena načina prehrane, npr. prelazak s mesne na vegetarijansku prehranu ili uzimanje izrazito velike količine alkalizirajućih želučanih pufera.

Linearnost

Ispitivanja na dobrovoljcima pokazala su linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 10 do 40 mg.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Pri dozi od 20 mg memantina dnevno, razine u CSF-u odgovaraju k_i -vrijednosti (k_i = konstanta inhibicije) memantina, koja u frontalnom korteksu kod ljudi iznosi 0,5 μmol .

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U kratkoročnim ispitivanjima na štakorima memantin je, kao i drugi NMDA-antagonisti, uzrokovao neuronsku vakuolizaciju i nekrozu (Olney lezije) samo nakon doza koje su dovodile do vrlo visokih vršnih serumskih koncentracija. Ataksija i drugi neklinički znakovi prethodili su vakuolizaciji i nekrozi. Budući da učinci nisu bili primijećeni u dugoročnim ispitivanjima na glodavcima i neglodavcima, klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Očne promjene su nedosljedno zabilježene u ispitivanjima toksičnosti primjenom ponovljenih doza kod glodavaca i pasa, ali ne i kod majmuna. Specifični oftalmoskopski pregledi u kliničkim ispitivanjima memantina nisu otkrili nikakve promjene na očima.

Kod glodavaca je primijećena fosfolipidoza u plućnim makrofazima zbog nakupljanja memantina u lizosomima. Taj je učinak poznat i kod drugih djelatnih tvari s kationskim amfifilnim svojstvima. Moguća je povezanost između tog nakupljanja i vakuolizacije opažene u plućima. Taj je učinak primijećen samo pri primjeni visokih doza kod glodavaca. Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Testiranjem memantina u standardnim pokusima nije primijećena genotoksičnost. Nije bilo dokaza ni o kakvoj kancerogenosti u ispitivanjima tijekom životnih ciklusa miševa i štakora. Memantin nije bio teratogen kod štakora i kunića, čak ni kod maternalno toksičnih doza, a nisu zamijećeni niti štetni događaji memantina na plodnost. Kod štakora je zabilježeno smanjenje rasta fetusa pri izloženosti dozama jednakim ili nešto višim od onih primijenjenih kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)
makrogol 3350
titanijev dioksid (E 171)
talk
željezov oksid, žuti (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij-PVC/PVDC blisteri, pakirani u kartonske kutije koje sadrže 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 i 112 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. travanj 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 08. siječanj 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Memantin LEK 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg memantinklorida, što odgovara 16,62 mg memantina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Blijedo crvena filmom obložena tableta ovalnog oblika, urezana na jednoj strani.

Razdjelna crta nije namijenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije. Terapiju treba započeti samo ako je dostupan njegovatelj koji će redovito nadzirati bolesnikovo uzimanje lijeka. Dijagnozu treba postaviti prema važećim smjernicama. Podnošljivost i doziranje memantina treba redovito ponovno procjenjivati, po mogućnosti unutar tri mjeseca od početka liječenja. Nakon toga, klinička korist memantina i podnošljivost liječenja trebaju biti redovito ponovno procjenjivane u skladu s važećim kliničkim smjernicama. Terapija održavanja može se nastaviti toliko dugo dok je terapijska korist povoljna i dok bolesnik dobro podnosi liječenje memantinom. Kada više ne postoji dokaz terapijskog učinka ili ako bolesnik ne podnosi liječenje, treba razmotriti prekid liječenja memantinom.

Doziranje

Odrasli:

Titiranje doze

Preporučena početna doza je 5 mg dnevno, koja se postupno povećava tijekom prva 4 tjedna liječenja, a doseže preporučenu dozu održavanja kako slijedi:

1. tjedan (1. – 7. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu filmom obloženu tabletu od 5 mg dnevno, tijekom 7 dana.

2. tjedan (8. – 14. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu filmom obloženu tabletu od 10 mg dnevno, tijekom 7 dana.

3. tjedan (15. - 21. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu filmom obloženu tabletu od 15 mg dnevno, tijekom 7 dana.

Od 4. tjedna nadalje (22. - 28. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu filmom obloženu tabletu od 20 mg dnevno za 7 dana.

Maksimalna dnevna doza je 20 mg dnevno.

Doza održavanja
Preporučena doza održavanja je 20 mg dnevno.

Posebne populacije

Starije osobe

Temeljem kliničkih ispitivanja, preporučena doza za bolesnike starije od 65 godina iznosi 20 mg na dan, kao što je gore opisano.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 mL/min) nije potrebna prilagodba doze. Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-49 mL/min) dnevna doza bi trebala biti 10 mg na dan. Ako se lijek dobro podnosi tijekom razdoblja liječenja od najmanje 7 dana, doza se može povećati do 20 mg/dan prema standardnoj shemi titriranja. Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 5-29 mL/min) dnevna doza bi trebala biti 10 mg dnevno.

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh A i Child-Pugh B) nije potrebna prilagodba doze. Nisu dostupni podaci o primjeni memantina kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Ne preporučuje se primjena lijeka Memantine LEK kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Memantine LEK u djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Memantin LEK je za peroralnu primjenu.

Memantine LEK treba primjenjivati jedanput na dan i potrebno ga je uzimati svaki dan u isto vrijeme. Filmom obložene tablete mogu se uzimati sa ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se oprez kod bolesnika s epilepsijom, konvulzijama u anamnezi ili bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za pojavu epilepsije.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu antagonista N-metil-D-aspartata (NMDA) kao što su amantadin, ketamin ili dekskrometorfan. Ovi spojevi djeluju na isti sustav receptora kao i memantin, te bi nuspojave (uglavnom povezane sa središnjim živčanim sustavom (SŽS)) mogle biti učestalije ili izraženije (vidjeti također dio 4.5).

Neki čimbenici koji mogu povišiti pH mokraćne (vidjeti dio 5.2 "Eliminacija") mogu zahtijevati pažljivo nadziranje bolesnika. Ti čimbenici uključuju drastičnu promjenu načina prehrane, npr. prelazak s mesne na vegetarijansku prehranu ili uzimanje izrazito velike količine alkalizirajućih želučanih pufera. Također, pH mokraćne može biti povišen zbog stanja renalne tubularne acidoze (RTA) ili teških infekcija mokraćnog trakta uzrokovanih bakterijama vrste *Proteus*.

Iz većine kliničkih ispitivanja bili su isključeni bolesnici koji su nedavno imali infarkt miokarda, nekompenzirano kongestivno zatajenje srca (NYHA III-IV) ili nekontroliranu hipertenziju.

Posljedično, dostupni su samo ograničeni podaci te je potrebno pažljivo nadzirati bolesnike s navedenim stanjima.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableta, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog farmakoloških učinaka i mehanizma djelovanja memantina moguće su sljedeće interakcije:

- Način djelovanja sugerira da bi učinci L-dope, dopaminergičkih agonista i antikolinergika mogli biti pojačani pri istodobnom liječenju NMDA-antagonistima poput memantina. Učinci barbiturata i neuroleptika mogu biti smanjeni. Istodobna primjena memantina sa spazmoliticima, dantrolenom ili baklofenom, može promijeniti njihov učinak te će možda biti potrebna prilagodba doze.
- Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu memantina i amantadina zbog rizika od farmakotoksične psihoze. Oba spoja su kemijski srodni NMDA-antagonisti. Isto bi moglo vrijediti za ketamin i deksmetorfan (vidjeti također dio 4.4). Objavljen je jedan slučaj o mogućem riziku također za kombinaciju memantina i fenitoina.
- Ostale djelatne tvari poput cimetidina, ranitidina, prokainamida, kinidina, kinina i nikotina koje koriste isti sustav bubrežnog kationskog transporta kao i amantadin mogle bi također stupiti u interakciju s memantinom i dovesti do potencijalnog rizika povišenja njegove koncentracije u plazmi.
- Pri istodobnoj primjeni memantina i hidroklorotiazida (HCT-a), ili bilo koje od kombinacija s HCT-om, postoji mogućnost smanjenja koncentracije HCT-a u serumu.
- U postmarketinškom iskustvu zabilježeni su izolirani slučajevi povišenja međunarodno ujednačenog omjera (INR-a) kod bolesnika koji su istodobno liječeni varfarinom. Iako uzročna povezanost nije utvrđena, preporučljivo je pažljivo praćenje protrombinskog vremena, odnosno INR-a, kod bolesnika koji se istodobno liječe oralnim antikoagulantima.

U farmakokinetičkim ispitivanjima (PK) u kojima su primijenjene pojedinačne doze kod mladih zdravih ispitanika nije uočena značajna interakcija djelatna tvar-djelatna tvar između memantina i gliburida/metformina ili donepezila.

U kliničkom ispitivanju na mladim zdravim ispitanicima nije uočen značajan učinak memantina na farmakokinetiku galantamina.

Memantin nije *in vitro* inhibirao CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooksigenazu koja sadržava flavin, epoksid hidrolazu niti sulfaciju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni memantina u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama upućuju na postojanje mogućnosti smanjenja intrauterinog rasta pri izloženosti dozama istim ili nešto višim nego što su kod ljudi (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Memantin ne bi trebalo upotrebljavati tijekom trudnoće, osim ako to nije izričito potrebno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se memantin u majčino mlijeko ljudi, no, uzimajući u obzir lipofilnost tvari, do toga vjerojatno dolazi. Žene koje uzimaju memantin ne bi trebale dojiti.

Plodnost

Štetni učinci memantina u nekliničkim ispitivanjima plodnosti kod mužjaka i ženki nisu zabilježeni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Umjerena do teška Alzheimerova bolest obično uzrokuje oštećenje sposobnosti upravljanja vozilima i kompromitira sposobnost rada na strojevima. Nadalje, Memantine LEK ima blagi do umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima, pa ambulantne bolesnike treba upozoriti da na to obrate posebnu pozornost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima blage do teške demencije, u kojima je 1784 bolesnika liječeno memantinom, a 1595 ih je dobivalo placebo, sveukupna stopa incidencije nuspojava u skupini liječenoj memantinom nije se razlikovala od stope incidencije nuspojava u skupini koja je primala placebo. Nuspojave su uglavnom bile blage do umjerene težine. Nuspojave koje su se najčešće pojavljivale s većom učestalošću u skupini bolesnika liječenih memantinom nego u skupini koja je uzimala placebo bile su omaglica (6,3% naspram 5,6%), glavobolja (5,2% naspram 3,9%), konstipacija (4,6% naspram 2,6%), somnolencija (3,4% naspram 2,2%) i hipertenzija (4,1% naspram 2,8%).

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave koje su prikupljene tijekom kliničkih ispitivanja s memantinom i nakon stavljanja lijeka u promet su prikazane u tablici ispod.

Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava, koristeći sljedeću konvenciju: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar pojedine skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Manje često	gljivične infekcije
Poremećaji imunološkog sustava	Često	preosjetljivost na lijek
Psihijatrijski poremećaji	Često	somnolencija
	Manje često	konfuzija
	Manje često	halucinacije ¹
	Nepoznato	psihotične reakcije ²
Poremećaji živčanog sustava	Često	omaglica
	Često	poremećaji ravnoteže
	Manje često	abnormalni hod
	Vrlo rijetko	napadaji
Srčani poremećaji	Manje često	zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	Često	hipertenzija
	Manje često	venska tromboza/tromboembolija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	dispneja

Poremećaji probavnog sustava	Često	konstipacija
	Manje često	povraćanje
	Nepoznato	pankreatitis ²
Poremećaji jetre i žuči	Često	povišeni rezultat testa jetrene funkcije
	Nepoznato	hepatitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	glavobolja
	Manje često	umor

¹ Halucinacije su opažene uglavnom kod bolesnika s teškom Alzheimerovom bolešću.

² Izolirani slučajevi prijavljeni u postmarketinškom iskustvu.

Alzheimerova bolest povezuje se s depresijom, samoubilačkim mislima i samoubojstvom. Ove su nuspojave prijavljene u postmarketinškom razdoblju kod bolesnika liječenih memantinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**

4.9 Predoziranje

Iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog razdoblja dostupno je samo ograničeno iskustvo u vezi s predoziranjem.

Simptomi

Relativno velika predoziranja (200 mg, odnosno, 105 mg/dan tijekom 3 dana) povezana su ili samo sa simptomima umora, slabosti i/ili proljeva, ili ni s kakvim simptomima. U slučajevima predoziranja s dozom manjom od 140 mg ili nepoznatom dozom, bolesnici su opisivali simptome središnjeg živčanog sustava (konfuziju, omamljenost, somnolenciju, vrtoglavicu, agitaciju, agresiju, halucinacije i poremećaj hoda) i/ili gastrointestinalne simptome (povraćanje i proljev).

U najekstremnijem slučaju predoziranja, bolesnik je preživio peroralno uzimanje ukupne količine od 2000 mg memantina s učincima na središnji živčani sustav (koma tijekom 10 dana, a nakon toga diplopija i agitacija). Bolesnik je liječen simptomatski i plazmaferezom. Bolesnik se oporavio bez trajnih sekvela.

U drugom slučaju predoziranja velikom dozom, bolesnik je također preživio, te se oporavio. Bolesnik je oralno uzeo 400 mg memantina. Bolesnik je imao simptome središnjeg živčanog sustava poput nemira, psihoze, vizualnih halucinacija, prokonvulzivnosti, somnolencije, stupora i besvjesnog stanja.

Liječenje

U slučaju predoziranja liječenje treba biti simptomatsko. Ne postoji specifični antidot za intoksikaciju ili predoziranje. Treba koristiti standardne kliničke postupke za uklanjanje djelatne tvari, npr. ispiranje želuca, primjenu medicinskog ugljena (prekidanje potencijalne enterohepatičke recirkulacije), zakiseljavanje urina te forsiranu diurezu, kako je prikladno.

U slučaju znakova i simptoma općenite pretjerane stimulacije središnjeg živčanog sustava (SŽS), treba razmotriti pažljivo simptomatsko kliničko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici; ostali lijekovi protiv demencije, ATK oznaka: N06DX01.

Sve je više dokaza da slabo funkcioniranje glutamatergične neurotransmisije, posebice na NMDA-receptorima, doprinosi izraženosti simptoma i progresiji bolesti kod neurodegenerativne demencije.

Memantin je nekompetitivni antagonist NMDA-receptora, umjerenog afiniteta i ovisan o voltaži. On modulira učinke patološki povišenih toničnih razina glutamata koje mogu dovesti do disfunkcije neurona.

Klinička ispitivanja

Pivotalno ispitivanje monoterapije u populaciji bolesnika koji pate od umjerene do teške Alzheimerove bolesti (početne vrijednosti kratkog testa određivanja mentalnog statusa (MMSE) bile su 3-14) uključivalo je ukupno 252 ambulantna bolesnika. U 6. mjesecu ispitivanja pokazani su povoljni učinci liječenja memantinom u usporedbi s placebom (analiza opaženih slučajeva za promjene bazirane na dojmu kliničara nakon intervjua (CIBIC-plus): $p=0,025$; kooperativno ispitivanje Alzheimerove bolesti – aktivnosti svakodnevnog života (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; skup znakova teške onesposobljenosti (SIB): $p=0,002$).

U pivotalno ispitivanje monoterapije memantinom u liječenju blage do umjerene Alzheimerove bolesti (početne vrijednosti ukupnog MMSE od 10 do 22) bila su uključena 403 bolesnika. Bolesnici liječeni memantinom pokazali su statistički značajno bolji učinak nego bolesnici koji su primali placebo u pogledu primarnih ishoda: skala procjene Alzheimerove bolesti (ADAS-cog) ($p=0,003$) i CIBIC-plus ($p=0,004$) u 24. tjednu liječenja (zadnje opažanje preneseno nadalje (LOCF)). U drugom monoterapijskom ispitivanju blage do umjerene Alzheimerove bolesti randomizirano je ukupno 470 bolesnika (početne vrijednosti ukupnog MMSE od 11-23). U prospektivno definiranoj primarnoj analizi nije postignuta statistička značajnost primarnih ishoda djelotvornosti u 24. tjednu.

Metaanaliza bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (ukupni MMSE <20) iz šest faza III placebom kontroliranih ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci (uključujući monoterapijska ispitivanja i ispitivanja s bolesnicima na stabilnoj dozi inhibitora acetilkolinesteraze) pokazala je da postoji statistički značajan učinak u korist liječenja memantinom u kognitivnom, globalnom i funkcionalnom području. Kada je ustanovljeno istodobno pogoršanje stanja bolesnika u sva tri područja, rezultati su pokazali statistički značajan učinak memantina u sprječavanju pogoršanja, u skupini bolesnika liječenih placebom bilo je dvostruko više pogoršanja u sva tri područja nego u skupini bolesnika liječenih memantinom (21% naspram 11%, $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Memantin ima apsolutnu bioraspoloživost od približno 100%. Vrijednost T_{max} je između 3 i 8 sati. Nema pokazatelja da hrana utječe na apsorpciju memantina.

Raspodjela

Dnevne doze od 20 mg dovode do plazmatskih koncentracija memantina u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu od 70 do 150 ng/mL (0,5 - 1 μ mol) s velikim interindividualnim razlikama. Pri primjeni dnevnih doza od 5 do 30 mg, izračunat je srednji omjer cerebrospinalni likvor (CSL)/serum od 0,52. Volumen raspodjele je oko 10 L/kg. Oko 45% memantina veže se na proteine plazme.

Biotransformacija

Kod ljudi je oko 80% memantina u cirkulaciji prisutno u nepromijenjenom obliku. Glavni metaboliti kod ljudi su N-3,5-dimetil-gludantan, izomerna mješavina 4- i 6-hidroksi-memantina i 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Nijedan od navedenih metabolita ne pokazuje NMDA-antagonističku aktivnost. *In vitro* nije otkriven metabolizam kataliziran citokromom P 450.

U ispitivanju u kojem je korišten oralno primijenjen ^{14}C -memantin, uklonjeno je prosječno 84% doze unutar 20 dana, više od 99% izlučeno je putem bubrega.

Eliminacija

Memantin se eliminira monoeksponencijalno s terminalnim $t_{1/2}$ od 60 do 100 sati. Kod dobrovoljaca s normalnom funkcijom bubrega ukupni klirens (Cl_{tot}) iznosi do 170 ml/min/1,73 m², a dio se ukupnog bubrežnog klirensa postiže tubularnom sekrecijom.

Prolaz memantina kroz bubrežni tubulus također uključuje i tubularnu reapsorpciju, vjerojatno posredovanu kationskim transportnim proteinima. Brzina bubrežne eliminacije memantina u uvjetima alkalnog urina može biti smanjena za faktor od 7 do 9 (vidjeti dio 4.4). Alkalizaciju urina može izazvati drastična promjena načina prehrane, npr. prelazak s mesne na vegetarijansku prehranu ili uzimanje izrazito velike količine alkalizirajućih želučanih pufera.

Linearnost

Ispitivanja na dobrovoljcima pokazala su linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 10 do 40 mg.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike:

Pri dozi od 20 mg memantina dnevno, razine u CSF-u odgovaraju k_i -vrijednosti (k_i = konstanta inhibicije) memantina, koja u frontalnom korteksu kod ljudi iznosi 0,5 μmol .

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U kratkoročnim ispitivanjima na štakorima, memantin je, kao i drugi NMDA-antagonisti, uzrokovao neuronsku vakuolizaciju i nekrozu (Olney lezije) samo nakon doza koje su dovodile do vrlo visokih vršnih serumskih koncentracija. Ataksija i drugi neklinički znakovi prethodili su vakuolizaciji i nekrozi. Budući da učinci nisu bili primijećeni u dugoročnim ispitivanjima na glodavcima i neglodavcima, klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Očne promjene su nedosljedno zabilježene u ispitivanjima toksičnosti primjenom ponovljenih doza kod glodavaca i pasa, ali ne i kod majmuna. Specifični oftalmoskopski pregledi u kliničkim ispitivanjima memantina nisu otkrili nikakve promjene na očima.

Kod glodavaca je primijećena fosfolipidoza u plućnim makrofazima zbog nakupljanja memantina u lizosomima. Taj je učinak poznat i kod drugih djelatnih tvari s kationskim amfifilnim svojstvima. Moguća je povezanost između tog nakupljanja i vakuolizacije opažene u plućima. Taj je učinak primijećen samo pri primjeni visokih doza kod glodavaca. Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Testiranjem memantina u standardnim pokusima nije primijećena genotoksičnost. Nije bilo dokaza ni o kakvoj kancerogenosti u ispitivanjima tijekom životnih ciklusa miševa i štakora. Memantin nije bio teratogen kod štakora i kunića, čak ni kod maternalno toksičnih doza, a nisu zamijećeni niti štetni događaji memantina na plodnost. Kod štakora je zabilježeno smanjenje rasta fetusa pri izloženosti dozama jednakim ili nešto višim od onih primijenjenih kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)
makrogol 3350
titanijev dioksid (E 171)
Talk
željezov oksid, žuti (E 172)
željezov oksid, crveni (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij-PVC/PVDC blisteri, pakirani u kartonske kutije koje sadrže 28, 30, 42, 56, 98 i 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. travanj 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 08. siječanj 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BLISTER****1. NAZIV LIJEKA**

Memantin LEK 10 mg filmom obložene tablete
memantinklorid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg memantinklorida, što odgovara 8,31 mg memantina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta.
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
42 filmom obložene tablete
50 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
112 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/826 /001 28 filmom obloženih tableta
EU/1/13/826 /002 30 filmom obloženih tableta
EU/1/13/826 /003 42 filmom obloženih tableta
EU/1/13/826 /004 50 filmom obloženih tableta
EU/1/13/826 /005 56 filmom obloženih tableta
EU/1/13/826 /006 60 filmom obloženih tableta
EU/1/13/826 /012 98 filmom obloženih tableta
EU/1/13/826 /013 100 filmom obloženih tableta
EU/1/13/826 /014 112 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Memantine LEK 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Memantin LEK 10 mg filmom obložene tablete
memantinklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharmathen S.A.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Memantin LEK 20 mg filmom obložene tablete
memantinklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg memantinklorida, što odgovara 16,62 mg memantina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta.
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
42 filmom obložene tablete
56 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/826 /007 28 filmom obloženih tableta
EU/1/13/826 /008 30 filmom obloženih tableta
EU/1/13/826 /009 42 filmom obloženih tableta
EU/1/13/826 /010 56 filmom obloženih tableta
EU/1/13/826 /011 98 filmom obloženih tableta
EU/1/13/826 /015 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Memantine LEK 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Memantine LEK 20 mg filmom obložene tablete
memantinklorid

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharmathen S.A.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Memantin LEK 10 mg filmom obložene tablete
Memantin LEK 20 mg filmom obložene tablete
memantinklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Memantine LEK i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Memantine LEK
3. Kako uzimati Memantine LEK
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Memantine LEK
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Memantine LEK i za što se koristi

Kako djeluje Memantine LEK

Memantin LEK sadrži djelatnu tvar memantinklorid.

Memantine LEK se ubraja u skupinu lijekova poznatih kao lijekovi protiv demencije.

Gubitak pamćenja u Alzheimerovoj bolesti pripisuje se poremećaju prijenosa signala u mozgu. Mozak sadržava takozvane N-metil-D-aspartat (NMDA) receptore koji su uključeni u prijenos živčanih signala važnih u učenju i pamćenju. Memantine LEK spada u skupinu lijekova poznatih kao antagonisti NMDA receptora. Memantine LEK djeluje na navedene NMDA receptore poboljšavajući prijenos živčanih signala i pamćenje.

Za što se Memantine LEK koristi

Memantine LEK se koristi za liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Memantine LEK

Nemojte uzimati Memantine LEK

- ako ste alergični na memantinklorid ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Memantin LEK.

- ako u anamnezi imate epileptičke napadaje
- ako ste nedavno imali infarkt miokarda (srčani udar) ili ako bolujete od kongestivnog zatajenja srca ili nekontrolirane hipertenzije (povišeni krvni tlak).

U tim slučajevima liječenje mora biti pažljivo nadzirano, a liječnik treba redovito ponovno procjenjivati kliničku korist od uzimanja lijeka Memantine LEK.

Ako imate oštećenje bubrega (problemi s bubrežima), liječnik treba pažljivo pratiti funkciju Vaših bubrega i ovisno o njoj prilagoditi dozu memantina, ako je to potrebno.

Trebalo bi izbjegavati istodobnu primjenu lijekova koji se zovu amantadin (za liječenje Parkinsonove bolesti), ketamin (tvar koja se obično koristi kao anestetik), dekstrometorfan (obično se koristi za liječenje kašlja) i ostalih antagonista NMDA.

Djeca i adolescenti

Memantine LEK se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Memantine LEK

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Posebice, Memantine LEK može promijeniti učinak sljedećih lijekova te će liječnik možda morati prilagoditi njihovu dozu:

- amantadina, ketamina, dekstrometorfana
- dantrolena, baklofena
- cimetidina, ranitidina, prokainamida, kinidina, kinina, nikotina
- hidroklorotiazida (ili bilo koje kombinacije s hidroklorotiazidom)
- antikolinergika (lijekovi koje se uglavnom koriste za liječenje poremećaja kretanja ili crijevnih grčeva) antikonvulziva (lijekovi koji se koriste za sprječavanje i ublažavanje napadaja)
- barbiturata (lijekovi koji se uglavnom koriste za uspavljivanje)
- dopaminergičkih agonista (lijekovi kao što su L-dopa, bromokriptin),
- neuroleptika (lijekovi koji se koriste za liječenje mentalnih poremećaja),
- oralnih antikoagulanasa.

Ako dođete u bolnicu, obavijestite svog liječnika da uzimate Memantine LEK.

Memantin LEK s hranom i pićem

Ako ste nedavno promijenili, ili namjeravate značajno promijeniti svoj način prehrane (npr. s normalne prehrane na strogu vegetarijansku prehranu), ili ako bolujete od stanja renalne tubularne acidoze (RTA – izrazito povećana količina tvari koje tvore kiseline u krvi zbog poremećaja rada bubrega (slaba funkcija bubrega)) ili teških infekcija mokraćnog trakta (struktura kroz koje prolazi mokraća), trebali biste obavijestiti svog liječnika jer će Vam liječnik možda morati prilagoditi dozu lijeka.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Trudnicama se ne preporučuje upotreba memantina.

Dojenje

Žene koje uzimaju Memantin LEK ne smiju dojit.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječnik će Vam reći dopušta li Vam bolest sigurno upravljanje vozilima i rad na strojevima. Memantine LEK također može promijeniti Vašu sposobnost reagiranja, što čini upravljanje vozilima i rad na strojevima neprikladnima.

Memantine LEK sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableta, tj. zanemarive količine natrija

3. Kako uzimati Memantine LEK

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Memantin LEK za odrasle i starije bolesnike je 20 mg jedanput na dan. Kako bi se smanjio rizik od nuspojava ta doza se postiže postupno, pridržavajući se sljedeće sheme dnevnog liječenja:

1. tjedan	pola tablete od 10 mg
2. tjedan	jedna tableta od 10 mg
3. tjedan	jedna i pol tableta od 10 mg
4. tjedan i nadalje	dvije tablete od 10 mg ili jedna tableta od 20 mg jedanput na dan

Uobičajena početna doza iznosi pola tablete od 10 mg jedanput na dan (1 x 5 mg) tijekom prvog tjedna. Ova doza se povećava na jednu tabletu od 10 mg jedanput na dan (1 x 10 mg) u drugom tjednu te na jednu i pol tabletu od 10 mg jedanput na dan u trećem tjednu. Od četvrtog tjedna nadalje, uobičajena doza je 2 tablete jedanput na dan (1 x 20 mg).

Doziranje kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

Ako imate oštećenu funkciju bubrega, liječnik će odlučiti o dozi koja odgovara Vašem stanju. U tom slučaju liječnik bi trebao u određenim razmacima nadzirati funkciju bubrega.

Primjena

Memantine LEK treba primjenjivati kroz usta jedanput na dan. Kako biste imali korist od ovog lijeka, trebate ga uzimati redovito svaki dan, u isto doba dana. Tablete treba progutati s malo vode. Tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane.

Trajanje liječenja

Nastavite uzimati Memantine LEK onoliko dugo koliko od njega imate koristi. Liječnik treba redovito procjenjivati Vaše liječenje.

Ako uzmete više Memantine LEK nego što ste trebali

- općenito, uzimanje previše Memantine LEK ne bi Vam trebalo naškoditi. Mogli bi Vam se javiti izraženiji simptomi opisani u dijelu 4 „Moguće nuspojave“.
- Ako ste uzeli preveliku dozu Memantine LEK, javite se Vašem liječniku za savjet jer bi Vam mogla zatrebati medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Memantine LEK

- Ako ustanovite da ste zaboravili uzeti dozu Memantine LEK, pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Općenito, opažene nuspojave su blage do umjerene.

Česte (mogu se javiti kod 1 na 10 osoba):

- glavobolja, pospanost, zatvor, povišeni rezultati testova jetrene funkcije, omaglica, poremećaji ravnoteže, nedostatak zraka, visoki krvni tlak i preosjetljivost na lijek.

Manje česte (mogu se javiti kod 1 na 100 osoba):

- umor, gljivične infekcije, smetenost, halucinacije, povraćanje, poremećaj hoda, zatajenje srca i zgrušavanje venske krvi (tromboza/tromboembolija).

Vrlo rijetke (mogu se javiti kod 1 na 10 000 osoba):

- napadaji

Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- upala gušterače, upala jetre (hepatitis) i psihotične reakcije

Alzheimerova bolest se povezuje s depresijom, samoubilačkim mislima i samoubojstvom. Ovi su događaji prijavljivani kod bolesnika liječenih memantinom.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Memantine LEK

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Memantine LEK sadrži

- Djelatna tvar je memantinklorid.
Jedna 10 mg tableta sadrži 10 mg memantinklorida što odgovara 8,31 mg memantina.
Jedna 20 mg tableta sadrži 20 mg memantinklorida što odgovara 16,62 mg memantina.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid, mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat.

10 mg:

Film ovojnica: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), talk, makrogol 3350 i žuti željezov oksid (E172).

20 mg:

Film ovojnica: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), talk, makrogol 3350, žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

Kako Memantine LEK izgleda i sadržaj pakiranja

Memantine LEK 10 mg filmom obložene tablete su žute boje, ovalnog oblika, urezane na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Memantine LEK 20 mg filmom obložene tablete su blijedo crvene boje, ovalnog oblika, urezane na jednoj strani. Razdjelna crta nije namijenjena za lomljenje tablete.

Memantine Lek 10 mg filmom obložene tablete su dostupne u PVC/PVDC-aluminij blister pakiranju sa 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 i 112 tableta.

Memantine Lek 20 mg filmom obložene tablete su dostupne u PVC/PVDC-aluminij blister pakiranju sa 28, 30, 42, 56, 98 i 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođači

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Sandoz n.v./s.a.

Tél/Tel: +32 2 722 97 81

България

Sandoz d.d Representative office

Тел.: + 359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: + +420 225 775 111

Danmark

Sandoz A/S

Tel: + 45 6395 1000

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 08024 902-4513

Eesti

Sandoz d.d. Estonia

Tel: + 372 6652405

Ελλάδα

Sambrook Pharmaceuticals Med SA

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

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.

Tel: + 34 91 740 12 92

France

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: + 370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz n.v./s.a.

Tel: + 32 2 722 97 81

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: + 36 1 430 2896

Malta

Cherubino LTD

Tel: + 356 21 343 270

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: + 31 (0)36 5241600

Norge

Sandoz A/S

Tlf: + 45 6395 1000

Österreich

Sandoz GmbH

Tel: + 43 5338 200

Polska

Lek S.A.

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

Portugal

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

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. organizacna zlozka
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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.