

Produsul medical nu mai este autorizat

ANEXA 1

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Memantine LEK 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 10 mg, echivalent cu memantină 8,31 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare galbenă, de formă ovală, marcat cu o linie mediană pe una din fețe.

Comprimatul poate fi împărțit în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților adulți cu boală Alzheimer moderată până la severă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer. Terapia trebuie începută doar dacă este disponibilă o persoană care îngrijește pacientul și care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient. Diagnosticul trebuie stabilit conform ghidurilor actuale de practică medicală. Toleranța și doza de memantină trebuie evaluate la intervale regulate de timp, de preferat în primele trei luni de la începerea tratamentului.

Ulterior, beneficiul terapeutic al tratamentului cu memantină și toleranța pacientului la tratament trebuie evaluate la intervale regulate de timp, în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. Tratamentul poate fi menținut atât timp cât se poate evidenția un beneficiu terapeutic și pacientul tolerează tratamentul cu memantină. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare atunci când nu mai sunt dovezi ale prezenței unui efect terapeutic sau dacă pacientul nu tolerează tratamentul.

Doze

Adulți

Ajustarea dozei

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

Săptămâna 1 (zilele 1-7):

Pacientul trebuie să ia o jumătate de comprimat filmat de 10 mg (5 mg) pe zi timp de 7 zile

Săptămâna 2 (zilele 8-14):

Pacientul trebuie să ia un comprimat filmat de 10 mg (10 mg) pe zi timp de 7 zile.

Săptămâna 3 (zilele 15-21):

Pacientul trebuie să ia 1 ½ comprimate filmate de 10 mg (15 mg) pe zi timp de 7 zile.

Din a patra săptămână:

Pacientul trebuie să ia două comprimate filmate de 10 mg (20 mg) pe zi.

Doza de întreținere

Doza de întreținere recomandată este de 20 mg pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Pe baza studiilor clinice, doza recomandată pentru pacienții cu vârstă peste 65 ani este de 20 mg pe zi (două tablete o dată pe zi), după cum a fost descris mai sus.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 mL/min) nu se impune ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 30- 49 mL/min) doza zilnică trebuie să fie 10 mg. Dacă în cursul a cel puțin 7 zile de tratament doza a fost bine tolerată, aceasta poate fi crescută până la 20 mg/zi în concordanță cu schema de ajustare standard. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 5 - 29 mL/min) doza zilnică trebuie să fie 10 mg.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și Child-Pugh B), nu este necesară ajustarea dozelor. Nu sunt disponibile date privind utilizarea memantinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Nu se recomandă administrarea Memantine LEK la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Memantine LEK la copiii cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Memantine LEK este pentru uz oral.

Memantine LEK trebuie administrat o dată pe zi și trebuie luat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele filmate pot fi luate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a antagoniștilor N-metil-D-aspartatului (NMDA) cum ar fi amantadina, ketamina sau dextrometorfanul. Aceste substanțe active acționează pe același sistem receptor ca memantina și, de aceea, reacțiile adverse (mai ales cele privind sistemul nervos central) pot fi mai frecvente sau mai pronunțate (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

Unii factori care pot crește pH-ul urinar (vezi pct. 5.2 „Eliminarea”) pot face necesară monitorizarea atentă a pacientului. Acești factori includ modificări radicale ale dietei, de exemplu trecerea de la o dietă pe bază de carne la o dietă vegetariană sau ingestia masivă de antiacide care alcalinizează conținutul gastric. De asemenea, pH-ul urinar poate fi crescut datorită acidozei tubulare renale (ATR) sau infecțiilor severe cu *Proteus bacteria* ale tractului urinar.

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datorită efectelor farmacologice și mecanismului de acțiune al memantinei, pot să apară următoarele interacțiuni:

- Modul de acțiune sugerează că efectele L-dopa, agoniștilor dopaminergici și anticolinergicilor pot fi potențate de către tratamentul concomitent cu antagoniști ai NMDA, cum ar fi memantina. Efectele barbituricelor și neurolepticelor pot fi reduse. Administrarea concomitentă a memantinei cu medicamente antispastice, dantrolen sau baclofen, poate modifica efectele acestora și poate fi necesară o ajustare a dozelor.
- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a memantinei și amantadinei, datorită riscului de psihoză farmacotoxică. Ambele substanțe active sunt antagoniști ai NMDA înrudiți chimic. Aceași afirmație poate fi valabilă și pentru ketamină și dextrometorfan (vezi, de asemenea, pct. 4.4). De asemenea, există un raport de caz publicat despre riscul posibil al asocierii memantinei și fenitoiniei.
- Alte substanțe active cum ar fi cimetidina, ranitidina, procainamida, chinidina, chinina și nicotina, care utilizează același sistem de transport renal cationic ca amantadina, pot, de asemenea, interacționa cu memantina, determinând un risc potențial de creștere a concentrațiilor plasmatice.
- Există posibilitatea reducerii concentrației serice a hidroclorotiazidei (HCT) când memantina se administrează concomitent cu HCT sau cu orice asociere care conține HCT.
- În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului s-au raportat cazuri izolate de creștere a valorilor testelor pentru timpul de protrombină raportat la timpul de protrombină de control (INR) la pacienții tratați concomitent cu warfarină. Deși nu s-a stabilit relația cauzală, monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau a INR este recomandabilă pentru pacienții tratați concomitent cu anticoagulante orale.

În studii de farmacocinetică cu doză unică administrată la voluntari tineri sănătoși, nu au fost remarcate interacțiuni relevante între substanțele active pentru memantină și gliburidă/metformină sau donezepil.

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

In vitro, memantina nu inhibă CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monoxigenaza cu cofactor flavinic, epoxid hidrolaza sau sulfatarea.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea memantinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat un potențial de reducere a creșterii intrauterine în cazul expunerii la concentrații identice sau ușor mai mari decât cele atinse în clinică (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Memantina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă memantina este excretată în laptele matern, dar luând în considerare liposolubilitatea sa, aceasta este probabil să se întâmple. Femeile care utilizează memantină nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Nu s-au observat reacții adverse ale memantinei în studiile non-clinice asupra fertilității la masculi și femele.

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

De obicei, boala Alzheimer moderată până la severă determină afectarea capacității de a conduce vehicule și compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, Memantine LEKare o influență minoră până la moderată asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje, de aceea pacienții din ambulator trebuie avertizați să fie deosebit de atenți.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice privind demența ușoară până la severă, care au inclus 1784 pacienți cărora li s-a administrat memantine și 1595 pacienți cărora li s-a administrat placebo, incidența generală a reacțiilor adverse determinate de memantine nu a fost diferită față de cea a celor determinate de placebo; reacțiile adverse au fost, de obicei, de severitate ușoară până la moderată. Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent, cu o incidență mai mare în cadrul grupului căruia i s-a administrat memantine decât în cadrul grupului căruia i s-a administrat placebo, au fost amețeli (6,3% față de 5,6%), cefalee (5,2% față de 3,9%), constipație (4,6% față de 2,6%), somnolență (3,4% față de 2,2%) și hipertensiune arterială (4,1% față de 2,8%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse menționate în tabelul de mai jos au fost centralizate în cadrul studiilor clinice efectuate cu memantine și după punerea acesteia pe piață.

Reacțiile adverse sunt grupate conform clasificării MeDRA pe sisteme aparate și organe, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasa organelor sistemului	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții fungice
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate la medicament

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

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

² Cazuri izolate raportate în perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului.

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresia, idei suicidare și suicid. În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului aceste reacții au fost raportate la pacienții tratați cu memantine.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Este disponibilă doar o experiență limitată provenind din studii clinice și experiența de după punerea pe piață a medicamentului privitoare la supradozaj.

Simptome

Doze relativ mari (200 mg și respectiv 105 mg/zi timp de 3 zile) au fost asociate fie numai cu simptome de oboseală, stare de slăbiciune și/sau diaree fie nu a existat simptomatologie. În cazurile de supradozaj cu doze mai mici de 140 mg sau cu doze necunoscute, pacienții au manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central (stare de confuzie, moleșală, somnolență, vertij, stare de agitație, agresivitate, halucinații, și tulburări de mers) și/sau simptome gastrointestinale (vărsături și diaree).

În cel mai sever caz de supradozaj pacientul a supraviețuit unei doze orale totale de 2000 mg memantină prezentând efecte asupra sistemului nervos central (comă timp de 10 zile, și mai târziu diplopie și agitație). Pacientului i s-a aplicat tratament simptomatic și plasmafereză. Pacientul s-a recuperat fără sechele permanente.

Într-un alt caz de supradozaj sever pacientul a supraviețuit și s-a recuperat. Pacientului i se administrase 400 mg memantină pe cale orală. Acesta a manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central cum sunt stare de neliniște, psihoză, halucinații vizuale, tendință la convulsii, somnolență, stupoare și pierderea conștienței.

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj tratamentul trebuie să fie simptomatic. Nu este disponibil un antidot specific pentru intoxicație sau supradozaj. Procedurile clinice standard de îndepărtare a substanței active trebuie utilizate după caz, de exemplu spălătura gastrică, cărbunele medicinal (întreruperea posibilității recirculării entero-hepatice), acidifierea urinei, diureza forțată

În cazul semnelor și simptomelor de hiperstimulare generală a sistemului nervos central (SNC), trebuie luat în considerare tratament clinic simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psihoanaleptice; alte medicamente pentru tratamentul demenței, cod ATC: N06DX01.

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

Memantina este un antagonist necompetitiv al receptorului NMDA, voltaj-dependent, cu afinitate moderată. Acesta modulează efectele concentrațiilor tonice patologice crescute ale glutamatului care pot determina disfuncții neuronale.

Studii clinice

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie la un grup de pacienți care sufereau de boală Alzheimer moderată până la severă (valori inițiale ale scorurilor totale- la mini test pentru examinarea stării mentale (MMSE), de 3-14) au fost incluși 252 pacienți din ambulatoriu. Studiul a arătat efectele benefice ale tratamentului cu memantină comparativ cu placebo la 6 luni (analiza cazurilor observate pe baza interviului medicului cu privire la impresia modificărilor CIBIC-plus: $p=0,025$; studiu cooperativ privind boala Alzheimer – activități zilnice (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; baterie de teste pentru afectare severă (SIB): $p=0,002$).

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie, privind utilizarea memantinei în tratamentul bolii Alzheimer ușoară până la moderată (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 10-22) au fost incluși 403 pacienți. Pacienții cărora li s-a administrat memantină au obținut rezultate semnificativ statistic mai bune decât cei cărora li s-a administrat placebo în ceea ce privește criteriile finale principale de evaluare: scală de evaluare a bolii Alzheimer (ADAS-cog) ($p=0,003$) și CIBIC-plus ($p=0,004$) la ultima evaluare înainte de părăsirea studiului, în săptămâna 24 (LOCF). Într-un alt studiu cu monoterapie au fost randomizați un număr total de 470 pacienți cu boală Alzheimer ușoară până la moderată (valori inițiale ale scorurilor

totale MMSE de 11-23). Într-o analiză primară definită prospectivă, nu a fost atinsă semnificația statistică a obiectivului primar de eficacitate în săptămâna 24.

O metaanaliză a pacienților cu boală Alzheimer moderată până la severă (scoruri totale MMSE < 20) din șase studii de fază III, controlate cu placebo, cu durată de 6 luni (incluzând studii cu pacienți cărora li se administrează monoterapie și studii cu pacienți aflați în tratament cu o doză stabilă de inhibitori ai acetilcolinesterazei) a arătat că a existat un efect semnificativ statistic în favoarea tratamentului cu memantină în domeniul cognitiv, global și funcțional. Când au fost identificați pacienți care prezentau agravări concomitente în toate cele trei domenii, rezultatele au arătat un efect statistic semnificativ al memantinei în ceea ce privește prevenirea agravării bolii, pacienții cărora li s-a administrat placebo și care au prezentat agravare în toate cele 3 domenii fiind de două ori mai mulți decât cei cărora li s-a administrat memantină (21% față de 11%, $p < 0,0001$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Memantina are o biodisponibilitate absolută de aproximativ 100%. t_{max} este cuprins între 3 și 8 ore. Nu există nicio dovadă conform căreia alimentele influențează absorbția memantinei.

Distribuție

Dozele zilnice de 20 mg au determinat concentrații plasmatice la starea de echilibru ale memantinei cu valori între 70 și 150 ng/mL (0,5-1 μ mol), cu variații interindividuale mari. În cazul administrării unor doze de 5 până la 30 mg pe zi s-a obținut o valoare medie a raportului lichid cefalorahidian (LCR)/plasmă de 0,52. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 10 L/kg. Aproximativ 45% din cantitatea de memantină se leagă de proteinele plasmatice.

Biotransformare

La om, aproximativ 80% din memantina circulantă se găsește sub formă nemodificată. La om, metaboliții principali sunt N-3,5-dimetil-gludantan, un amestec izomeric de 4- și 6-hidroxi memantină și 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Niciunul dintre acești metaboliți nu prezintă activitate antagonistă asupra NMDA. *In vitro*, nu a fost decelat niciun metabolit, ca rezultat al metabolizării prin intermediul citocromului P450.

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

Eliminare

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

Calea renală implică, de asemenea, și reabsorbția tubulară, mediată probabil de proteinele de transport ale cationilor. În cazul alcalinizării urinei, viteza de eliminare renală a memantinei poate fi redusă cu un factor de 7 - 9 (vezi pct. 4.4). Alcalinizarea urinei poate fi efectul unor modificări radicale ale dietei, de exemplu de la o dietă pe bază de carne la cea vegetariană, sau prin ingestia masivă de antiacide care alcalinizează conținutul gastric.

Linearitate

Studiile efectuate la voluntari au demonstrat o farmacocinetică lineară pentru doze cuprinse între 10 și 40 mg.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

La o doză de memantină de 20 mg pe zi, concentrațiile în LCR corespund valorii k_i (constanta de inhibiție) a memantinei, care, la om, este de 0,5 $\mu\text{mol/l}$ în cortexul frontal.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de scurtă durată la șobolan, memantina, ca orice alt antagonist NMDA, a indus vacuolizare neuronală și necroză (leziuni Olney) doar după administrarea unor doze care au determinat atingerea unor valori foarte mari ale concentrațiilor plasmatice maxime. Ataxia și alte semne preclinice au precedat vacuolizarea și necroza. Deoarece efectele nu au fost observate nici în studiile de lungă durată efectuate la rozătoare și nici în cele efectuate la nerozătoare, relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

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

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

Nu s-au observat efecte genotoxice în urma efectuării testelor standard cu memantină. Nu există dovezi ale unor efecte carcinogene în studiile efectuate pe toată durata vieții la șoarece și șobolan. Memantina nu s-a dovedit teratogenă la șobolan și iepure, chiar în doze maternotoxice, și nu s-au observat reacții adverse ale memantinei asupra fertilității. La șobolan, s-a evidențiat reducerea creșterii fătului prin expunere la concentrații plasmatice identice sau puțin mai mari decât cele atinse în clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Croscarmeloza sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

Alcool polivinilic
Macrogol 3350
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere Aluminium-PVC/PVDC introduse în cutii de carton care conțin 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 și 112 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 aprilie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 ianuarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu> .

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Memantine LEK 20 mg comprimate filmate.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg, echivalent cu memantină 16,62 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat de culoare roșu pal, de formă ovală marcat cu linie mediană pe una din fețe.

Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților adulți cu boală Alzheimer moderată până la severă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer. Terapia trebuie începută doar dacă este disponibilă o persoană care îngrijește pacientul și care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient. Diagnosticul trebuie stabilit conform ghidurilor actuale de practică medicală. Toleranța și doza de memantină trebuie evaluate la intervale regulate de timp, de preferat în primele trei luni de la începerea tratamentului.

.-Ulterior, beneficiul terapeutic al tratamentului cu memantină și toleranța pacientului la tratament trebuie evaluate la intervale regulate de timp, în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. Tratamentul poate fi menținut atât timp cât se poate evidenția un beneficiu terapeutic și pacientul tolerează tratamentul cu memantină. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare atunci când nu mai sunt dovezi ale prezenței unui efect terapeutic sau dacă pacientul nu tolerează tratamentul.

Doze

Adulți:

Ajustarea dozei:

Doza inițială recomandată este de 5 mg pe zi, care crește treptat în primele 4 săptămâni de tratament, ajungând la doza de întreținere recomandată, după cum urmează:

Săptămâna 1 (zilele 1-7):

Pacientul trebuie să ia un comprimat filmat de 5 mg pe zi timp de 7 zile

Săptămâna 2 (zilele 8-14):

Pacientul trebuie să ia un comprimat filmat de 10 mg pe zi timp de 7 zile.

Săptămâna 3 (zilele 15-21):

Pacientul trebuie să ia un comprimat filmat de 15 mg pe zi timp de 7 zile.

Din a patra săptămână (zilele 15-21):

Pacientul trebuie să ia un comprimat filmat de 20 mg pe zi timp de 7 zile.

Doza zilnică maximă este de 20 mg pe zi.

Doza de întreținere

Doza de întreținere recomandată este de 20 mg pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Pe baza studiilor clinice, doza recomandată pentru pacienții cu vârstă peste 65 ani este de 20 mg pe zi, după cum a fost descris mai sus.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 mL/min) nu se impune ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 30- 49 mL/min) doza zilnică trebuie să fie 10 mg. Dacă în cursul a cel puțin 7 zile de tratament doza a fost bine tolerată, aceasta poate fi crescută până la 20 mg/zi în concordanță cu schema de ajustare standard. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 5 - 29 mL/min) doza zilnică trebuie să fie 10 mg.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și Child-Pugh B), nu este necesară ajustarea dozelor. Nu sunt disponibile date privind utilizarea memantinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Nu se recomandă administrarea Memantine LEK la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Memantine LEK la copiii cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Memantine LEK este pentru uz oral.

Memantina LEK trebuie administrat o dată pe zi și trebuie luat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele filmate pot fi luate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a antagoniștilor N-metil-D-aspartatului (NMDA) cum ar fi amantadina, ketamina sau dextrometorfanul. Aceste substanțe active acționează pe același sistem receptor ca memantina și, de aceea, reacțiile adverse (mai ales cele privind sistemul nervos central) pot fi mai frecvente sau mai pronunțate (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

Unii factori care pot crește pH-ul urinar (vezi pct. 5.2 „Eliminarea”) pot face necesară monitorizarea atentă a pacientului. Acești factori includ modificări radicale ale dietei, de exemplu trecerea de la o dietă pe bază de carne la o dietă vegetariană sau ingestia masivă de antiacide care alcalinizează conținutul gastric. De asemenea, pH-ul urinar poate fi crescut datorită acidozei tubulare renale (ATR) sau infecțiilor severe cu *Proteus bacteria* ale tractului urinar.

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datorită efectelor farmacologice și mecanismului de acțiune al memantinei, pot să apară următoarele interacțiuni:

- Modul de acțiune sugerează că efectele L-dopa, agonistilor dopaminergici și anticolinergicilor pot fi potențate de către tratamentul concomitent cu antagoniști ai NMDA, cum ar fi memantina. Efectele barbituricelor și neurolepticelor pot fi reduse. Administrarea concomitentă a memantinei cu medicamente antispastice, dantrolen sau baclofen, poate modifica efectele acestora și poate fi necesară o ajustare a dozelor.
- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a memantinei și amantadinei, datorită riscului de psihoză farmacotoxică. Ambele substanțe active sunt antagoniști ai NMDA înrudiți chimic. Aceeași afirmație poate fi valabilă și pentru ketamină și dextrometorfan (vezi, de asemenea, pct. 4.4). De asemenea, există un raport de caz publicat despre riscul posibil al asocierii memantinei și fenitoiniei.
- Alte substanțe active cum ar fi cimetidina, ranitidina, procainamida, chinidina, chinina și nicotina, care utilizează același sistem de transport renal cationic ca amantadina, pot, de asemenea, interacționa cu memantina, determinând un risc potențial de creștere a concentrațiilor plasmatice.
- Există posibilitatea reducerii concentrației serice a hidroclorotiazidei (HCT) când memantina se administrează concomitent cu HCT sau cu orice asociere care conține HCT.
- În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului s-au raportat cazuri izolate de creștere a valorilor testelor pentru timpul de protrombină raportat la timpul de protrombină de control (INR) la pacienții tratați concomitent cu warfarină. Deși nu s-a stabilit relația cauzală, monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau a INR este recomandabilă pentru pacienții tratați concomitent cu anticoagulante orale.

În studii de farmacocinetică cu doză unică administrată la voluntari tineri sănătoși, nu au fost remarcate interacțiuni relevante între substanțele active pentru memantină și gliburidă/metformină sau donezepil.

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

In vitro, memantina nu inhibă CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monoxigenaza cu cofactor flavinic, epoxid hidrolaza sau sulfatarea.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea memantinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.. Studiile la animale au arătat un potențial de reducere a creșterii intrauterine în cazul expunerii la concentrații identice sau ușor mai mari decât atinse în clinică (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Memantina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă memantina este excretată în laptele matern, dar luând în considerare liposolubilitatea sa, aceasta este probabil să se întâmple. Femeile care utilizează memantină nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Nu s-au observat reacții adverse ale memantinei în studiile non-clinice asupra fertilității la masculi și femele.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice privind demența ușoară până la severă, care au inclus 1784 pacienți cărora li s-a administrat memantine și 1595 pacienți cărora li s-a administrat placebo, incidența generală a reacțiilor adverse determinate de memantine nu a fost diferită față de cea a celor determinate de placebo; reacțiile adverse au fost, de obicei, de severitate ușoară până la moderată. Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent, cu o incidență mai mare în cadrul grupului cărui i s-a administrat memantine decât în cadrul grupului cărui i s-a administrat placebo, au fost amețeli (6,3% față de 5,6%), cefalee (5,2% față de 3,9%), constipație (4,6% față de 2,6%), somnolență (3,4% față de 2,2%) și hipertensiune arterială (4,1% față de 2,8%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse menționate în tabelul de mai jos au fost centralizate în cadrul studiilor clinice efectuate cu memantine și după punerea acesteia pe piață.

Reacțiile adverse sunt grupate conform clasificării MeDRA pe sisteme aparate și organe, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasa organelor sistemului	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții fungice
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate la medicament
Tulburări psihice	Frecvente Mai puțin frecvente	Somnolență Confuzie,

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

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

² Cazuri izolate raportate în perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului.

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresia, ideile suicidare și suicid. În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului aceste reacții au fost raportate la pacienții tratați cu memantine.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Este disponibilă doar o experiență limitată provenind din studii clinice și experiența de după punerea pe piață a medicamentului privitoare la supradozaj.

Simptome

Doze relativ mari (200 mg și respectiv 105 mg/zi timp de 3 zile) au fost asociate fie numai cu simptome de oboseală, stare de slăbiciune și/sau diaree fie nu a existat simptomatologie. În cazurile de supradozaj cu doze mai mici de 140 mg sau cu doze necunoscute, pacienții au manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central (stare de confuzie, moleșală, somnolență, vertij, stare de agitație, agresivitate, halucinații, și tulburări de mers) și/sau simptome gastrointestinale (vărsături și diaree).

În cel mai sever caz de supradozaj pacientul a supraviețuit unei doze orale totale de 2000 mg memantină prezentând efecte asupra sistemului nervos central (comă timp de 10 zile, și mai târziu diplopie și agitație). Pacientului i s-a aplicat tratament simptomatic și plasmafereză. Pacientul s-a recuperat fără sechele permanente.

Într-un alt caz de supradozaj sever pacientul a supraviețuit și s-a recuperat. Pacientului i se administrase 400 mg memantină pe cale orală. Acesta a manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central cum sunt stare de neliniște, psihoză, halucinații vizuale, tendință la convulsii, somnolență, stupoare și pierderea conștienței.

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj tratamentul trebuie să fie simptomatic. Nu este disponibil un antidot specific pentru intoxicație sau supradozaj. Procedurile clinice standard de îndepărtare a substanței active trebuie utilizate după caz, de exemplu spălătura gastrică, cărbunele medicinal (întreruperea posibilității recirculării entero-hepatice), acidifierea urinei, diureza forțată

În cazul semnelor și simptomelor de hiperstimulare generală a sistemului nervos central (SNC), trebuie luat în considerare tratament clinic simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psihoanaleptice; alte medicamente pentru tratamentul demenței, cod ATC: N06DX01.

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

Memantina este un antagonist necompetitiv al receptorului NMDA, voltaj-dependent, cu afinitate moderată. Acesta modulează efectele concentrațiilor tonice patologice crescute ale glutamatului care pot determina disfuncții neuronale.

Studii clinice

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie la un grup de pacienți care sufereau de boală Alzheimer moderată până la severă (valori inițiale ale scorurilor totale la mini testul pentru examinarea stării mentale (MMSE) de 3-14) au fost incluși 252 pacienți din ambulatoriu. Studiul a arătat efectele benefice ale tratamentului cu memantină comparativ cu placebo la 6 luni (analiza cazurilor observate pe baza interviului medicului cu privire la impresia modificărilor CIBIC-plus: $p=0,025$; studiu cooperativ privind boala Alzheimer - activități zilnice (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; baterie de teste pentru afectare severă (SIB): $p=0,002$).

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie, privind utilizarea memantinei în tratamentul bolii Alzheimer ușoare până la moderate (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 10-22) au fost incluși 403 pacienți. Pacienții cărora li s-a administrat memantină au obținut rezultate semnificativ statistic mai bune decât cei cărora li s-a administrat placebo în ceea ce privește criteriile finale principale de evaluare: scală de evaluare a bolii Alzheimer (ADAS-cog) ($p=0,003$) și CIBIC-plus ($p=0,004$) la ultima evaluare înainte de părăsirea studiului, în săptămâna 24 (LOCF). Într-un alt studiu cu monoterapie au fost randomizați un număr total de 470 pacienți cu boală Alzheimer ușoară până la moderată (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 11-23). Într-o analiză primară definită prospectivă, nu a fost atinsă semnificația statistică a obiectivului primar de eficacitate în săptămâna 24.

O metaanaliză a pacienților cu boală Alzheimer moderată până la severă (scoruri totale MMSE < 20) din șase studii de fază III, controlate cu placebo, cu durată de 6 luni (incluzând studii cu pacienți cărora li s-a administrat monoterapie și studii cu pacienți aflați în tratament cu o doză stabilă de inhibitori ai acetilcolinesterazei) a arătat că a existat un efect semnificativ statistic în favoarea tratamentului cu memantină în domeniul cognitiv, global și funcțional. Când au fost identificați pacienți care prezentau agravări concomitente în toate cele trei domenii, rezultatele au arătat un efect statistic semnificativ al memantinei în ceea ce privește prevenirea agravării bolii, deoarece pacienții cărora li s-a administrat placebo și care au prezentat agravare în toate cele 3 domenii fiind de două ori mai mulți decât cei cărora li s-a administrat memantină (21% față de 11%, $p < 0,0001$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Memantina are o biodisponibilitate absolută de aproximativ 100%. t_{max} este cuprins între 3 și 8 ore. Nu există nicio dovadă conform căreia alimentele influențează absorbția memantinei.

Distribuție

Dozele zilnice de 20 mg au determinat concentrații plasmatice la starea de echilibru ale memantinei cu valori între 70 și 150 ng/mL (0,5-1 μ mol), cu variații interindividuale mari. În cazul administrării unor doze de 5 până la 30 mg pe zi s-a obținut o valoare medie a raportului lichid cefalorahidian (LCR)/plasmă de 0,52. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 10 L/kg. Aproximativ 45% din cantitatea de memantină se leagă de proteinele plasmatice.

Biotransformare

La om, aproximativ 80% din memantina circulantă se găsește sub formă nemodificată. La om, metaboliții principali sunt N-3,5-dimetil-gludantan, un amestec izomeric de 4- și 6-hidroxi memantină și 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Niciunul dintre acești metaboliți nu prezintă activitate antagonistă asupra NMDA. *In vitro*, nu a fost detectat niciun metabolit, ca rezultat al metabolizării prin intermediul citocromului P450.

Într-un studiu în care s-a utilizat 14 C-memantină administrată oral, o valoare medie de 84% din doza administrată a fost recuperată în decurs de 20 zile, din care peste 99% a fost excretată pe cale renală.

Eliminare

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

Calea renală implică, de asemenea, și reabsorbția tubulară, mediată probabil de proteinele de transport ale cationilor. În cazul alcalinizării urinei, viteza de eliminare renală a memantinei poate fi redusă cu un factor de 7 - 9 (vezi pct. 4.4). Alcalinizarea urinei poate fi efectul unor modificări radicale ale dietei, de exemplu de la o dietă pe bază de carne la cea vegetariană, sau prin ingestia masivă de antiacide care alcalinizează conținutul gastric.

Linearitate

Studiile efectuate la voluntari au demonstrat o farmacocinetică lineară pentru doze cuprinse între 10 și 40 mg.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie

La o doză de memantină de 20 mg pe zi, concentrațiile în LCR corespund valorii k_i (constanta de inhibiție) a memantinei, care, la om, este de 0,5 $\mu\text{mol/l}$ în cortexul frontal.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de scurtă durată la șobolan, memantina, ca orice alt antagonist NMDA, a indus vacuolizare neuronală și necroză (leziuni Olney) doar după administrarea unor doze care au determinat atingerea unor valori foarte mari ale concentrațiilor plasmatice maxime. Ataxia și alte semne preclinice au precedat vacuolizarea și necroza. Deoarece efectele nu au fost observate nici în studiile de lungă durată efectuate la rozătoare și nici în cele efectuate la nerozătoare, relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

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

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

Nu s-au observat efecte genotoxice în urma efectuării testelor standard cu memantină. Nu există dovezi ale unor efecte carcinogene în studiile efectuate pe toată durata vieții la șoarece și șobolan. Memantina nu s-a dovedit teratogenă la șobolan și iepure, chiar în doze maternotoxice, și nu s-au observat reacții adverse ale memantinei asupra fertilității. La șobolan, s-a evidențiat reducerea creșterii fătului prin expunere la concentrații plasmatice identice sau puțin mai mari decât cele atinse în clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

Alcool polivinilic
Macrogol 3350
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Talc
Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere Aluminium-PVC/PVDC plasate în cutii de carton care conțin 28, 30, 42, 56, 98 și 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 aprilie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 ianuarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului(lor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (a se vedea Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, vezi pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru prezentarea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință a Uniunii (lista EURD) prevăzută la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83 / CE și orice actualizări ulterioare publicate pe site.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

Produsul medical nu mai este autorizat

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Memantine LEK 10 mg comprimate filmate
clorhidrat de memantină

2. DENUMIREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 10 mg, echivalent cu memantină 8,31 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate.
28 comprimate filmate.
30 comprimate filmate.
42 comprimate filmate.
50 comprimate filmate.
56 comprimate filmate.
60 comprimate filmate.
98 comprimate filmate.
100 comprimate filmate.
112 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PASTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Memantine LEK 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLII TERMOSUDATE

BLISTER PENTRU COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Memantine LEK10 mg comprimate filmate
clorhidrat de memantină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Memantine LEK 20 mg, comprimate filmate.
clorhidrat de memantină

2. DENUMIREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg, echivalent cu memantină 16,62 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate.

28 comprimate filmate.
30 comprimate filmate.
42 comprimate filmate.
56 comprimate filmate.
98 comprimate filmate.
100 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA (CAILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/826 /007 28 comprimate filmate
EU/1/13/826 /008 30 comprimate filmate
EU/1/13/826 /009 42 comprimate filmate
EU/1/13/826 /010 56 comprimate filmate
EU/1/13/826 /011 98 comprimate filmate
EU/1/13/826 /015 100 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Memantine LEK 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Memantine LEK 20 mg comprimate filmate
clorhidrat de memantină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. NUMĂRUL LOTULUI

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Memantine LEK 10 mg comprimate filmate

Memantine LEK 20 mg comprimate filmate

Clorhidrat de memantină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră numai. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nenumerate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Memantine LEK și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Memantine LEK
3. Cum să luați Memantine LEK
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Memantine LEK
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Memantine LEK și pentru ce se utilizează

Cum acționează Memantine LEK

Memantine LEK conține substanța activă clorhidrat de memantină.

Memantine LEK aparține grupului de medicamente cunoscute ca medicamente pentru tratamentul dementiei.

Pierderea memoriei în boala Alzheimer este datorată tulburării transmisiei semnalelor în creier. Creierul conține așa-numiți receptori N-metil-D-aspartat (NMDA) care sunt implicați în transmiterea semnalelor nervoase importante în procesele de învățare și memorie. Memantine LEK aparține unui grup de medicamente numite antagoniști ai receptorilor NMDA. Memantine LEK acționează asupra acestor receptori NMDA ameliorând transmisia semnalelor nervoase și memoria-

Pentru ce se utilizează Memantine LEK

Memantine LEK se utilizează pentru tratamentul pacienți adulți cu boală Alzheimer moderată până la severă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Memantine LEK

Nu luați Memantine LEK:

- dacă sunteți alergic la clorhidratul de memantină sau la oricare dintre celelalte componente ale comprimatelor de acest medicament (vezi pct. 6)

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Memantine LEK.

- dacă aveți antecedente de convulsii epileptice

- dacă ați suferit recent un infarct miocardic (atac de inimă), sau dacă suferiți de insuficiență cardiacă congestivă sau de hipertensiune arterială necontrolată terapeutic.

În aceste situații, tratamentul trebuie supravegheat cu atenție, iar beneficiul clinic al tratamentului cu Memantine LEK trebuie reevaluat de către medicul dumneavoastră la intervale regulate.

Dacă suferiți de insuficiență renală (probleme cu rinichii), medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze cu atenție funcția renală și dacă este necesar să adapteze corespunzător dozele de memantină.

Trebuie evitată utilizarea în același timp a medicamentelor numite amantadină (pentru tratamentul bolii Parkinson), ketamină (o substanță folosită în general ca anestezic), dextrometorfan (folosit în general pentru tratarea tusei) și a altor antagoniști NMDA.

Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea Memantine LEK la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Memantine LEK împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

În special, efectele următoarelor medicamente pot fi modificate de Memantine LEK și poate fi necesară ajustarea dozelor de către medicul dumneavoastră:

- amantadină, ketamină, dextrometorfan
- dantrolen, baclofen
- cimetidină, ranitidină, procainamidă, chinidină, chinină, nicotină
- hidroclorotiazidă (sau orice asocieri care conține hidroclorotiazidă)
- anticolinergice (substanțe utilizate, în general, pentru tratamentul tulburărilor de mișcare sau crampelor intestinale)
- anticonvulsivante (substanțe utilizate, în general, pentru prevenirea și tratamentul convulsiilor)
- barbiturice (substanțe utilizate, în general, pentru inducerea somnului)
- agoniști dopaminergici (substanțe cum ar fi L-dopa, bromocriptină);
- neuroleptice (substanțe utilizate în tratamentul tulburărilor psihice).
- anticoagulante orale

Dacă vă internați în spital, informați-vă medicul că urmați tratament cu Memantine LEK

Memantine LEK cu mâncare și băutură

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă ați schimbat recent sau intenționați să schimbați radical dieta (de exemplu, de la dietă normală la dietă strict vegetariană), sau dacă aveți acidoză tubulară renală (ATR-exces de substanțe care formează acizi în sânge, din cauza disfuncției renale (funcția renală scăzută) sau de infecții grave ale tractului urinar (structura care transportă urina), deoarece medicul dumneavoastră poate fi nevoit să ajusteze doza de medicament.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Utilizarea memantinei nu este recomandată la femeile gravide.

Alăptarea

Femeile care iau Memantine LEK nu trebuie să alăpteze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:

Medicul dumneavoastră vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în condiții de siguranță.

De asemenea, Memantine LEK vă poate modifica reactivitatea, afectând capacitatea de conducere a vehiculelor și de folosire a utilajelor.

Memantine LEK conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum sa luati Memantine LEK

Luați întotdeauna Memantine LEK exact așa cum v-a spus medicul -.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze:

Doza de Memantine LEK recomandată pentru adulți și pacienți vârstnici este de 20 mg o dată pe zi. Pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor adverse, această doză este atinsă gradat conform următoarei scheme zilnice de tratament:

săptămâna 1	o jumătate de comprimat de 10 mg
săptămâna 2	un comprimat de 10 mg
săptămâna 3	un comprimat și jumătate de 10 mg
săptămâna 4 și după	două comprimate de 10 mg sau un comprimat de 20 mg o dată pe zi

Doza inițială uzuală este de o jumătate de comprimat de 10mg o dată pe zi (1x5 mg) în prima săptămână. Aceasta se crește la un comprimat de 10mg o dată pe zi (1 x 10 mg) în a doua săptămână și la un comprimat și jumătate de 10mg o dată pe zi în a treia săptămână. În cea de-a patra săptămână, doza uzuală este de 2 comprimate o dată pe zi (1 x 20 mg).

Doze la pacienții cu insuficiență renală:

Dacă aveți insuficiență renală, medicul dumneavoastră va decide doza adecvată afecțiunii dumneavoastră. În acest caz, medicul dumneavoastră va trebui să vă monitorizeze funcția renală la intervale stabilite.

Mod de administrare:

Memantine LEK trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi. Pentru ca medicamentul să fie benefic, trebuie să îl luați zi de zi, în același moment al zilei. Comprimatele trebuie înghițite cu puțină apă. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente.

Durata tratamentului:

Continuați să luați Memantine LEK atât timp cât aceasta vă face bine. Medicul dumneavoastră trebuie să vă evalueze tratamentul în mod regulat.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Memantine LEK:

- În general, dacă luați o doză de Memantine LEK prea mare aceasta nu vă face niciun rău. Puteți prezenta mai accentuat simptomele descrise la pct. 4 „Reacții adverse posibile”.
- Dacă se produce un supradozaj cu Memantine LEK, adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați ajutor medical, deoarece puteți să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă uitați să luați Memantine LEK:

- Dacă observați că ați uitat să luați doza dumneavoastră de Memantine LEK, așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament , adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate avea reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În general, reacțiile adverse observate sunt ușoare până la moderate.

Frecvente (pot afecta 1 până la 10 utilizatori din 100)

- dureri de cap, somnolență, constipație, valori crescute ale analizelor de sânge cu privire la funcția ficatului, amețeli, tulburări de echilibru, scurtarea respirației, hipertensiune arterială și hipersensibilitate la medicament

Mai puțin frecvente (pot afecta 1 până la 10 utilizatori din 1000)

- oboseală, infecții fungice, confuzie, halucinații, vărsături, mers anormal, insuficiență cardiacă și cheaguri de sânge la nivelul venelor (tromboză venoasă/tromboembolism)

Foarte rare (pot afecta mai puțin de 1 utilizator din 10.000)

- convulsii

Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

- Pancreatită, inflamație la nivelul ficatului (hepatită) și reacții psihotice

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresia, idei suicidare și suicid. Aceste evenimente au fost raportate la pacienți tratați cu memantină.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Memantine LEK

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Memantine LEK

- Substanța activă este clorhidratul de memantină.
Fiecare comprimat de 10mg conține clorhidrat de memantină 10 mg, echivalent cu memantină 8,31 mg.
Fiecare comprimat de 20mg conține clorhidrat de memantină 20 mg, echivalent cu memantină 16,62 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleu: Celuloză microcristalină, croscarmeloza sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu

10 mg:

Film: Alcool polivinilic, macrogol 3350, dioxid de titan (E 171), talc, oxid galben de fer (E 172)

20 mg:

Film: Alcool polivinilic, macrogol 3350, dioxid de titan (E 171), talc, oxid galben de fer (E 172), oxid roșu de fer (E 172)

Cum arată Memantine LEK și conținutul ambalajului

Memantine LEK 10 mg comprimate filmate sunt de culoare galbenă, de formă ovală, marcate cu o linie mediană pe una din fețe. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Memantine LEK 20 mg comprimate filmate sunt de culoare roșu deschis, de formă ovală, marcate cu linie mediană pe una din fețe. Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului

Memantine LEK 10 mg comprimate filmate sunt disponibile în cutii cu blistere din PVC / PVDC-aluminiu care conțin 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 și 112 comprimate.

Memantine LEK 20 mg comprimate filmate sunt disponibile în cutii cu blistere din PVC / PVDC-aluminiu care conțin 28, 30, 42, 56, 98 și 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Pharmathen S.A , 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Grecia
Pharmathen International S.A., Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Grecia
Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sandoz n.v./s.a.
Tél/Tel: +32 2 722 97 81

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz n.v./s.a.
Tél/Tel: + 32 2 722 97 81

България

Sandoz d.d Representative office
Тел.: + 359 2 970 47 47

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel.: + 370 5 2636 037

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: + +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel: + 36 1 430 2896

Danmark

Sandoz A/S
Tlf: + 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
Τηλ: 800 110 0333 (χωρίς χρέωση) / +30-210-8194280

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: + 43 5338 200

España

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

Polska

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

France

Sandoz
Tél: +33 1 49 64 48 21

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Sandoz SRL Romania
Tel.: + 40 21 407 51 83

Ireland

ROWEX LTD
Tel:+ 353 27 50077

Slovenija

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.