

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Memantine LEK 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg memantíniumchloridu, čo zodpovedá 8,31 mg memantínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Žlté oválne filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých pacientov s Alzheimerovou chorobou stredne ťažkého až ťažkého stupňa.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou Alzheimerovej demencie. Terapia sa má začať len vtedy, ak je k dispozícii opatrovník, ktorý bude pravidelne kontrolovať, ako pacient užíva lieky. Diagnóza má byť stanovená podľa súčasných diagnostických odporúčaní. Tolerancia a dávkovanie memantínu majú byť pravidelne prehodnocované, pokiaľ možno do troch mesiacov po začatí liečby. Ďalej má byť klinický prínos memantínu a tolerancia liečby vyhodnocovaná v pravidelných intervaloch podľa aktuálnych terapeutických postupov. V udržiavacej liečbe sa môže pokračovať, pokiaľ je pre pacienta prínosom a zároveň liečbu memantínom toleruje. Prerušenie liečby memantínom sa má zvážiť v prípade, keď nebude prítomný preukázateľný terapeutický prínos alebo pacient nebude tolerovať liečbu.

Dávkovanie

Dospelí

Titrácia dávky

Maximálna denná dávka je 20 mg denne. Aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov, udržiavacia dávka sa dosahuje vzostupnou titráciou o 5 mg týždenne počas prvých 3 týždňov liečby nasledovne:

Týždeň č. 1 (deň 1-7):

Pacient má užívať polovicu 10 mg filmom obalenej tablety (5 mg) denne počas 7 dní.

Týždeň č. 2 (deň 8-14):

Pacient má užívať jednu 10 mg filmom obalenú tabletu (10 mg) denne počas 7 dní.

Týždeň č. 3 (deň 15-21):

Pacient má užívať jeden a pol 10 mg filmom obalenej tablety (15 mg) denne počas 7 dní.

Od týždňa č. 4 ďalej:

Pacient má užívať dve 10 mg filmom obalené tablety (20 mg) denne.

Udržiavacia dávka
Odporúčaná udržiavacia dávka je 20 mg denne.

Zvláštne populácie

Starší pacienti

Na základe klinických štúdií je odporúčaná dávka pre pacientov starších ako 65 rokov 20 mg denne (dve 10 mg tablety jedenkrát denne), ako bolo popísané vyššie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s mierne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) sa nevyžaduje úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min) má byť denná dávka 10 mg denne. Ak dávka je dobre tolerovaná minimálne 7 dní liečby, môže byť zvýšená až do 20 mg/deň podľa štandardnej titračnej schémy. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 5 – 29 ml/min) má byť denná dávka 10 mg denne.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s mierne až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A a Child-Pugh B) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú dostupné údaje o užívaní memantínu. Podanie Memantine LEK sa neodporúča pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť prípravku Memantine LEK u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Memantine LEK je na vnútorné (perorálne) použitie.

Memantine LEK sa má podávať jedenkrát denne a má sa užívať vždy v rovnakú dennú dobu. Filmom obalené tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov s epilepsiou, so záchvatmi krčových v minulosti alebo s predispozičnými faktormi na epilepsiu sa odporúča opatrnosť.

Súčasnému užívaniu N-metyl-D-aspartát (NMDA)-antagonistov ako je amantadín, ketamín alebo dextrometorfán s memantínom sa má vyhýbať. Tieto látky účinkujú na ten istý receptorový systém ako memantín, preto pri ich súčasnom užívaní by mohli byť častejšie alebo výraznejšie nežiaduce reakcie (najmä týkajúce sa centrálneho nervového systému (CNS)) (pozri tiež časť 4.5).

Niektoré faktory, ktoré môžu zvýšiť pH moču (pozri časť 5.2 „Eliminácia“), vyžadujú starostlivé sledovanie pacienta. Tieto faktory zahŕňajú drastické zmeny stravy, napr. z mäsovej na vegetariánsku, alebo masívny príjem alkalizujúcich žalúdočných pufrov. Močové pH sa môže zvýšiť tiež pri stavoch renálnej tubulárnej acidózy (RTA) alebo pri ťažkých infekciách močového traktu bakteriálnymi kmeňmi *Proteus*.

Vo väčšine klinických štúdií boli vylúčení pacienti s nedávnym infarktom myokardu, dekompenzovaným kongestívnym srdcovým zlyhaním (NYHA III-IV) alebo nekontrolovanou

hypertenziou. Dôsledkom toho je fakt, že k dispozícii je len obmedzené množstvo údajov a pacienti s týmito ochoreniami majú byť starostlivo sledovaní.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tableta, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V dôsledku farmakologických efektov a mechanizmu účinku memantínu sa môžu objaviť nasledovné interakcie:

- Mechanizmus účinku naznačuje, že účinky L-dopy, dopamínergických agónistov a anticholínergík môžu byť pri súčasnom užívaní NMDA-antagonistov, ako je memantín, zosilnené. Účinky barbiturátov alebo neuroleptík môžu byť naopak znížené. Súčasné podávanie memantínu a myorelaxancií, dantrolénu alebo baklofenu, môže modifikovať ich účinky a vyžadovať úpravu dávok.
- Musí sa vyhnúť súčasnému užitiu memantínu a amantadínu, a to pre riziko farmakotoxického psychózy. Obe látky sú chemicky príbuzné NMDA-antagonistom. To isté môže platiť pre ketamín a dextrometorfán (pozri tiež časť 4.4). Existuje len jedna publikovaná kazuistika o možnom riziku kombinácie memantínu a fenytoínu.
- Iné liečivá, ako sú cimetidín, ranitidín, prokaínamid, chinidín, chinín a nikotín, ktoré používajú ten istý obličkový kationový transportný systém ako amantadín, môžu tiež interagovať s memantínom a viesť tak k potenciálnemu riziku zvýšených plazmatických hladín.
- Ak sa memantín používa súčasne s hydrochlorotiazidom (HCT) alebo akoukoľvek kombináciou HCT, je tu možnosť zníženia sérovej hladiny HCT.
- Pri sledovaní po uvedení na trh boli zaznamenané ojedinelé prípady zvýšenia hodnot medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u pacientov užívajúcich súčasne warfarín. Aj keď priama súvislosť nebola potvrdená, u pacientov, ktorí sú súčasne liečení perorálnymi antikoagulantami, sa doporučuje dôkladné sledovanie protrombínového času (INR).

Pri jednorázovej dávke vo farmakokinetických (FK) štúdiách u mladých zdravých dobrovoľníkov nebola pozorovaná žiadna významná interakcia liečiv memantínu s glyburidom/metformínom alebo s donepezilom.

V klinickej štúdii u mladých zdravých jedincov nebol pozorovaný žiadny významný vplyv memantínu na farmakokinetiku galantamínu.

Memantín *in vitro* neinhibuje CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavín obsahujúcu monooxygenázu, epoxid hydrolázu alebo sulfatión.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo len obmedzené údaje o použití memantínu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách naznačujú potenciál pre znížený vnútro maternicový rast pri expozičných hladinách identických alebo mierne vyšších ako u ľudí (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. Memantín sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Laktácia

Nie je známe, či sa memantín u žien vylučuje do materského mlieka, ale ak vezmeme do úvahy lipofilitu tejto látky, je to pravdepodobné. Ženy, ktoré užívajú memantín, nemajú dojčiť.

Fertilita

V predklinických štúdiách samčej a samičej fertility neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky memantínu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alzheimerova choroba stredného až ťažkého stupňa samotná obvykle spôsobuje zhoršenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Navyše Memantine LEK má menší až stredný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, takže ambulantných pacientov je potrebné upozorniť, aby venovali zvýšenú pozornosť vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách v miernej až závažnej demencii, ktoré zahŕňali 1784 pacientov liečených memantínom a 1595 pacientov, ktorí užívali placebo, sa celkový výskyt nežiaducich účinkov pri liečbe memantínom nelíšil od výskytu pri placebe a nežiaduce účinky boli obvykle miernej až strednej závažnosti. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky s vyšším výskytom v skupine s memantínom voči skupine s placebom boli závraty (6,3% voči 5,6%), bolesti hlavy (5,2% voči 3,9%), zápcha (4,6% voči 2,6%), ospalosť (3,4% voči 2,2%) a hypertenzia (4,1% voči 2,8%).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce účinky v doleuvedenej tabuľke boli zozbierané z klinických štúdií s memantínom a z obdobia po jeho uvedení na trh.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa tried orgánových systémov pri použití nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Menej časté	Plesňové infekcie
Poruchy imunitného systému	Časté	Precitlivenosť na liek
Psychické poruchy	Časté Menej časté Menej časté Neznáme	Ospalosť Zmätenosť, Halucinácie ¹ Psychotické reakcie ²
Poruchy nervového systému	Časté	Závraty
	Časté Menej časté Veľmi zriedkavé	Porucha rovnováhy Poruchy chôdze Záchvaty
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Zlyhanie srdca
Poruchy ciev	Časté Menej časté	Hypertenzia Žilová trombóza/tromboembólia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté Menej časté Neznáme	Zápcha Vracanie Pankreatitída ²
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté Neznáme	Zvýšené hodnoty testov pečeňových funkcií Hepatitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Bolesti hlavy

¹ Halucinácie boli pozorované hlavne u pacientov s ťažkým stupňom Alzheimerovej choroby.

² Ojedinelé prípady zaznamenané zo sledovania po uvedení na trh.

Alzheimerova choroba býva sprevádzaná depesiou, samovražednými predstavami a samovraždou. V sledovaní po uvedení na trh boli tieto reakcie hlásené u pacientov liečených memantínom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežne monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Z klinických štúdií a sledovania po uvedení na trh sú dostupné len obmedzené skúsenosti s predávkovaním.

Symptómy

Pomerne široký interval predávkovania (od 200 mg do 105 mg/deň počas 3 dní, jednotlivo) je spojený buď s príznakmi ako sú únava, slabosť a/alebo hnačka, alebo so žiadnymi príznakmi. V prípadoch predávkovania dávkami nižšími ako 140 mg alebo neznámou dávkou sa u pacienta prejavili príznaky ovplyvnenia centrálného nervového systému (zmätenosť, ospalosť, somnolencia, závraty, nepokoj, agresivita, halucinácie a poruchy chôdze) a/alebo ťažkosti gastrointestinálneho pôvodu (vracanie a hnačka).

Vo veľmi extrémnom prípade predávkovania, pacient prežil perorálne užitú dávku v celkovom množstve 2 000 mg memantínu s účinkami na centrálny nervový systém (kóma počas 10 dní, a neskôr diplopia a nepokoj). Pacientovi bola podaná symptomatická liečba a plazmaferéza. Pacient sa zotavil bez trvalých následkov na zdraví.

V inom prípade značného predávkovania pacient taktiež prežil a zotavil sa. Po užití 400 mg perorálnej dávky sa u pacienta prejavili príznaky ovplyvnenia centrálného nervového systému (ako je nepokoj, psychóza, zrkové halucinácie, stav pred vznikom kŕčov, ospalosť, stupor a bezvedomie).

Manažment

V prípade predávkovania má byť liečba symptomatická. Nie je dostupné žiadne špecifické antidotum pri intoxikácii alebo pri predávkovaní. Štandardné klinické postupy na odstránenie liečiva z tela, napr. výplach žalúdka, čierné uhlie (prerušenie možného entero- hepatálneho obehu), acidifikácia moču; nútená diuréza má byť používaná primerane.

V prípade náznakov a symptómov nadmernej celkovej stimulácie centrálného nervového systému (CNS), sa má starostlivo zvážiť symptomatická klinická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká; Iné lieky proti demencii, ATC kód: N06DX01.

Vzrastá množstvo dôkazov o tom, že narušená funkcia glutamátergickej neurotransmisie, najmä na NMDA-receptoroch, sa podieľa na vzniku príznakov aj na progresii ochorenia pri neurodegeneratívnej demencii.

Memantín je na napätí závislý, nekompetitívny antagonista NMDA receptorov strednej afinity. Zmierňuje účinky patologicky zvýšených tonických hladín glutamátu, ktoré môžu viesť k neuronálnej dysfunkcii.

Klinické štúdie

Pivotná monoterapeutická štúdia v populácii pacientov trpiacich Alzheimerovou chorobou stredne ťažkého až ťažkého stupňa (celkové skóre MMSE na začiatku liečby 3 – 14) zahŕňala 252 ambulantne liečených pacientov. Štúdia preukázala priaznivý účinok liečby memantínom v porovnaní s placebom po 6-tich mesiacoch (analýza pozorovaných prípadov - významnosť rozdielov pre CIBIC-plus (the clinician's interview based impression of change): $p=0,025$; pre ADCS-ADLsev (Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living): $p=0,003$; pre (severe impairment battery) SIB: $p=0,002$).

Pivotná štúdia s memantínom v monoterapii v liečbe Alzheimerovej choroby mierneho až stredne ťažkého stupňa (celkové skóre MMSE na začiatku liečby 10 – 22) zahŕňala 403 pacientov. U pacientov liečených memantínom bol pozorovaný štatisticky signifikantne lepší účinok v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo, v primárnych ukazovateľoch v 24. týždni prevodom hodnôt z posledného dokumentovaného vyšetrenia (analýza LOCF): Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ($p=0,003$) a CIBIC-plus ($p=0,004$). V ďalšej monoterapeutickej štúdii v liečbe Alzheimerovej choroby mierneho až stredne ťažkého stupňa bolo randomizovaných celkovo 470 pacientov (celkové skóre MMSE na začiatku liečby 11-23). V prospektívne definovanej primárnej analýze nebola dosiahnutá štatistická významnosť v primárnom ukazovateli účinnosti v 24. týždni.

Meta-analýza pacientov s Alzheimerovou chorobou stredne ťažkého až ťažkého stupňa (celkové skóre MMSE < 20) zo šiestich, placebom kontrolovaných, 6-mesačných klinických štúdií vo fáze III. (vrátane monoterapeutických štúdií a štúdií s pacientmi na ustálenej dávke inhibítorov acetylcholinesterázy) preukázala štatisticky signifikantný účinok v prospech liečby memantínom v kognitívnej, globálnej a funkčnej oblasti. Pri identifikovaní pacientov so súčasným zhoršením vo všetkých troch oblastiach výsledky ukázali štatisticky signifikantný účinok memantínu v prevencii zhoršenia. Až u dvojnásobného počtu pacientov na placebe v porovnaní s pacientmi na memantíne sa preukázalo zhoršenie vo všetkých troch oblastiach (21% voči 11%, $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Memantín má absolútnu biologickú dostupnosť približne 100%. T_{max} je medzi 3 a 8 hodín. Nie sú dôkazy o tom, že by potrava ovplyvňovala absorpciu memantínu.

Distribúcia

Denné dávky 20 mg vedú k rovnovážnym plazmatickým koncentráciám memantínu v rozmedzí od 70 do 150 ng/ml (0,5-1 μ mol) s veľkými interindividuálnymi variáciami. Keď sa podávali denné dávky 5 až 30 mg, priemerný pomer cerebrospinálny likvor (CSF)/sérum bol vypočítaný na 0,52. Objem distribúcie je okolo 10 l/kg. Približne 45% memantínu sa viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

U ľudí je asi 80% cirkulujúceho memantínového materiálu prítomného v podobe materskej látky. Hlavnými metabolitmi u ľudí sú N-3,5-dimetyl-gludantán, izomerická zmes 4- a 6-hydroxy-memantínu a 1-nitrózo-3,5-dimetyl-adamantán. Žiaden z týchto metabolitov nevykazuje NMDA-antagonistickú aktivitu. *In vitro* sa nezistil metabolizmus, katalyzovaný niektorým z cytochrómov P 450.

V štúdii s použitím perorálne podávaného 14 C-memantínu vymiznúť priemerne 84% dávky v priebehu 20 dní, z toho viac ako 99% sa vylúčilo obličkami.

Eliminácia

Memantín sa vylučuje monoexponenciálnym spôsobom s konečným $t_{1/2}$ od 60 do 100 hodín. U dobrovoľníkov s normálnymi funkciami obličiek dosahuje celkový klírens (Cl_{tot}) množstvo do 170 ml/min/1,73 m² a časť celkového obličkového klírnsu sa dosahuje tubulárnou sekréciou.

Obličkový transport zahŕňa tiež tubulárnu reabsorpciu, pravdepodobne sprostredkovanú kationovými transportnými proteínmi. Rýchlosť obličkovej eliminácie memantínu môže byť za alkalických podmienok moču znížená, faktor zníženia sa pohybuje od 7 do 9 (pozri časť 4.4). Alkalizácia moču môže byť výsledkom drastických zmien stravy, napr. z mäsovej na vegetariánsku, alebo masívneho príjmu alkalizujúcich žalúdočných pufrov.

Linearita

Štúdie na dobrovoľníkoch demonštrovali lineárnu farmakokinetiku v dávkovom rozpätí 10 až 40 mg.

Vzťah farmakokinetiky/farmakodynamiky

Pri dávke memantínu 20 mg denne hladiny memantínu v CSF zodpovedajú hodnote k_i (k_i =inhibičná konštanta) memantínu, ktorá je 0,5 μ mol v ľudskom frontálnom kortexe.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V krátkodobých štúdiách na potkanoch indukoval memantín, podobne ako iní NMDA-antagonisti, neuronálnu vakuolizáciu a nekrózu (Olneyho lézie) len po dávkach vedúcich k veľmi vysokým sérovým koncentráciám. Ataxia a iné preklinické príznaky predchádzali vakuolizácii a nekróze. Keďže takéto účinky neboli pozorované v dlhodobých štúdiách na hlodavcoch ani na iných živočíšnych druhoch, klinický význam týchto zistení zostáva nejasný.

V štúdiách toxicity po opakovanej dávke u hlodavcov a psov, ale nie u opíc, sa premenlivo pozorovali zmeny na očných tkanivách. Špecifické oftalmoskopické vyšetrenia v klinických štúdiách s memantínom však žiadne takéto zmeny neodhalili.

U hlodavcov sa pozorovala fosfolipidóza v pľúcnych makrofágoch v dôsledku nahromadenia memantínu v lyzozómoch. Tento účinok je známy aj u iných účinných látok s kationovými amfifilickými vlastnosťami. Je možný vzťah medzi touto akumuláciou a vakuolizáciou pozorovanou v pľúcach. Tento účinok bol pozorovaný u hlodavcov len pri vysokých dávkach. Klinický význam týchto zistení je nejasný.

Pri štandardných testovaniach memantínu sa nezistila genotoxicita. V celoživotných štúdiách na myšiach a potkanoch sa nedokázala žiadna karcinogenita. Memantín nebol u potkanov a králikov teratogénny, dokonca ani pri dávkach toxických pre matku, a nezaznamenali sa žiadne nežiaduce udalosti spojené s memantínom na fertilitu. U potkanov sa zaznamenal pomalší rast plodu pri expozičných hladinách, ktoré boli identické alebo mierne vyššie ako expozičné hladiny u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný oxid kremičitý
stearan horečnatý

Obal tablety

polyvinylalkohol

makrogol 3350

oxid titaničitý (E171)

mastenec (talok)

žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkové-PVC/PVDC blistre vložené v kartónových škatuliach obsahujúce 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 a 112 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.

15351 Pallini, Attiki

Grécko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. apríla 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. január 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Memantine LEK 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg memantíniumchloridu, čo zodpovedá 16,62 mg memantínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Bledo-červené oválne filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

Deliaca ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých pacientov s Alzheimerovou chorobou stredne ťažkého až ťažkého stupňa.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou Alzheimerovej demencie. Terapia sa má začať len vtedy, ak je k dispozícii opatrovník, ktorý bude pravidelne kontrolovať, ako pacient užíva lieky. Diagnóza má byť stanovená podľa súčasných diagnostických odporúčaní. Tolerancia a dávkovanie memantínu majú byť pravidelne prehodnocované, pokiaľ možno do troch mesiacov po začatí liečby. Ďalej má byť klinický prínos memantínu a tolerancia liečby vyhodnocovaná v pravidelných intervaloch podľa aktuálnych terapeutických postupov. V udržiavacej liečbe sa môže pokračovať, pokiaľ je pre pacienta prínosom a zároveň liečbu memantínom toleruje. Prerušenie liečby memantínom sa má zvážiť v prípade, keď nebude prítomný preukázateľný terapeutický prínos alebo pacient nebude tolerovať liečbu.

Dávkovanie

Dospelí

Titrácia dávky

Odporúčaná začiatková dávka je 5 mg denne, ktorá sa počas prvých 4 týždňov liečby postupne zvyšuje a dosiahne odporúčanú udržiavaciu dávku nasledovne:

Týždeň č. 1 (deň 1-7):

Pacient má užívať 5 mg denne počas 7 dní.

Týždeň č. 2 (deň 8-14):

Pacient má užívať 10 mg denne počas 7 dní.

Týždeň č. 3 (deň 15-21):

Pacient má užívať 15 mg denne počas 7 dní.

Od týždňa č. 4 ďalej (deň 22-28):

Pacient má užívať jednu 20 mg filmom obalenú tabletu (20 mg) denne počas 7 dní.

Maximálna denná dávka je 20 mg denne.

Udržiavacia dávka

Odporúčaná udržiavacia dávka je 20 mg denne.

Zvláštne populácie

Starší pacienti

Na základe klinických štúdií je odporúčaná dávka pre pacientov starších ako 65 rokov 20 mg denne, ako bolo popísané vyššie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s mierne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) sa nevyžaduje úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min) má byť denná dávka 10 mg denne. Ak dávka je dobre tolerovaná minimálne 7 dní liečby, môže byť zvýšená až do 20 mg/deň podľa štandardnej titračnej schémy. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 5 – 29 ml/min) má byť denná dávka 10 mg denne.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s mierne až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A a Child-Pugh B) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú dostupné údaje o užívaní memantínu. Podanie Memantine LEK sa neodporúča pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť prípravku Memantine LEK u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Memantine LEK je na vnútorné (perorálne) použitie.

Memantine LEK sa má podávať jedenkrát denne a má sa užívať vždy v rovnakú dennú dobu. Filmom obalené tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov s epilepsiou, so záchvatmi kŕčov v minulosti alebo s predispozičnými faktormi na epilepsiu sa odporúča opatrnosť.

Súčasnému užívaniu N-metyl-D-aspartát (NMDA)-antagonistov ako je amantadín, ketamín alebo dextrometorfán s memantínom sa má vyhýbať. Tieto látky účinkujú na ten istý receptorový systém ako memantín, preto pri ich súčasnom užívaní by mohli byť častejšie alebo výraznejšie nežiaduce reakcie (najmä týkajúce sa centrálneho nervového systému (CNS)) (pozri tiež časť 4.5).

Niektoré faktory, ktoré môžu zvýšiť pH moču (pozri časť 5.2 „Eliminácia“), vyžadujú starostlivé sledovanie pacienta. Tieto faktory zahŕňajú drastické zmeny stravy, napr. z mäsovej na vegetariánsku, alebo masívny príjem alkalizujúcich žalúdočných pufrov. Močové pH sa môže zvýšiť tiež pri stavoch renálnej tubulárnej acidózy (RTA) alebo pri ťažkých infekciách močového traktu bakteriálnymi kmeňmi *Proteus*.

Vo väčšine klinických štúdií boli vylúčení pacienti s nedávnym infarktom myokardu, dekompenzovaným kongestívnym srdcovým zlyhaním (NYHA III-IV) alebo nekontrolovanou

hypertenziou. Dôsledkom toho je fakt, že k dispozícii je len obmedzené množstvo údajov a pacienti s týmito ochoreniami majú byť starostlivo sledovaní.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tableta, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V dôsledku farmakologických efektov a mechanizmu účinku memantínu sa môžu objaviť nasledovné interakcie:

- Mechanizmus účinku naznačuje, že účinky L-dopy, dopamínergických agonistov a anticholínergik môžu byť pri súčasnom užívaní NMDA-antagonistov, ako je memantín, zosilnené. Účinky barbiturátov alebo neuroleptík môžu byť naopak znížené. Súčasné podávanie memantínu a myorelaxancií, dantrolénu alebo baklofenu, môže modifikovať ich účinky a vyžadovať úpravu dávok.
- Musí sa vyhnúť súčasnému užitiu memantínu a amantadínu, a to pre riziko farmakotoxického psychózy. Obe látky sú chemicky príbuzné NMDA-antagonistom. To isté môže platiť pre ketamín a dextrometorfán (pozri tiež časť 4.4). Existuje len jedna publikovaná kazuistika o možnom riziku kombinácie memantínu a fenytoínu.
- Iné liečivá, ako sú cimetidín, ranitidín, prokaínamid, chinidín, chinín a nikotín, ktoré používajú ten istý obličkový kationový transportný systém ako amantadín, môžu tiež interagovať s memantínom a viesť tak k potenciálnemu riziku zvýšených plazmatických hladín.
- Ak sa memantín používa súčasne s hydrochlorotiazidom (HCT) alebo akoukoľvek kombináciou HCT, je tu možnosť zníženia sérovej hladiny HCT.
- Pri sledovaní po uvedení na trh boli zaznamenané ojedinelé prípady zvýšenia hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u pacientov užívajúcich súčasne warfarín. Aj keď priama súvislosť nebola potvrdená, u pacientov, ktorí sú súčasne liečení perorálnymi antikoagulantami, sa doporučuje dôkladné sledovanie protrombínového času (INR).

Pri jednorazovej dávke vo farmakokinetických (FK) štúdiách u mladých zdravých dobrovoľníkov nebola pozorovaná žiadna významná interakcia účinných látok memantínu s glyburidom/metformínom alebo s donepezilom.

V klinickej štúdii u mladých zdravých jedincov nebol pozorovaný žiadny významný vplyv memantínu na farmakokinetiku galantamínu.

Memantín *in vitro* neinhibuje CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavín obsahujúcu monooxygenázu, epoxid hydrolázu alebo sulfatión.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo len obmedzené údaje o použití memantínu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách naznačujú potenciál pre znížený vnútromaternicový rast pri expozičných hladinách identických alebo mierne vyšších ako u ľudí (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. Memantín sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Laktácia

Nie je známe, či sa memantín u žien vylučuje do materského mlieka, ale ak vezmeme do úvahy lipofilitu tejto látky, je to pravdepodobné. Ženy, ktoré užívajú memantín, nemajú dojčiť.

Fertilita

V predklinických štúdiách samčej a samičej fertility neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky memantínu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alzheimerova choroba stredného až ťažkého stupňa samotná obvykle spôsobuje zhoršenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Navyše Memantine LEK má menší až stredný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, takže ambulantných pacientov je potrebné upozorniť, aby venovali zvýšenú pozornosť vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách v miernej až závažnej demencii, ktoré zahŕňali 1784 pacientov liečených memantínom a 1595 pacientov, ktorí užívali placebo, sa celkový výskyt nežiaducich účinkov pri liečbe memantínom nelíšil od výskytu pri placebe a nežiaduce účinky boli obvykle miernej až strednej závažnosti. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky s vyšším výskytom v skupine s memantínom voči skupine s placebom boli závraty (6,3% voči 5,6%), bolesti hlavy (5,2% voči 3,9%), zápcha (4,6% voči 2,6%), ospalosť (3,4% voči 2,2%) a hypertenzia (4,1% voči 2,8%).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce účinky v doleuvedenej tabuľke boli zozbierané z klinických štúdií s memantínom a z obdobia po jeho uvedení na trh.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa tried orgánových systémov pri použití nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Menej časté	Plesňové infekcie
Poruchy imunitného systému	Časté	Precitlivenosť na liek
Psychické poruchy	Časté Menej časté Menej časté Neznáme	Ospalosť Zmätenosť, Halucinácie ¹ Psychotické reakcie ²
Poruchy nervového systému	Časté	Závraty
	Časté Menej časté Veľmi zriedkavé	Porucha rovnováhy Poruchy chôdze Záchvaty
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Zlyhanie srdca
Poruchy ciev	Časté Menej časté	Hypertenzia Žilová trombóza/tromboembólia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté Menej časté Neznáme	Zápcha Vracanie Pankreatitída ²
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšené hodnoty testov pečeňových funkcií
	Neznáme	Hepatitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté Menej časté	Bolesti hlavy Únava

¹ Halucinácie boli pozorované hlavne u pacientov s ťažkým stupňom Alzheimerovej choroby.

² Ojedinelé prípady zaznamenané zo sledovania po uvedení na trh.

Alzheimerova choroba býva sprevádzaná depresiou, samovražednými predstavami a samovraždou. V sledovaní po uvedení na trh boli tieto reakcie hlásené u pacientov liečených memantínom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Z klinických štúdií a sledovania po uvedení na trh sú dostupné len obmedzené skúsenosti s predávkovaním.

Symptómy

Pomerne široký interval predávkovania (od 200 mg do 105 mg/deň počas 3 dní, jednotlivo) je spojený buď s príznakmi ako sú únava, slabosť a/alebo hnačka, alebo so žiadnymi príznakmi. V prípadoch predávkovania dávkami nižšími ako 140 mg dávkou alebo neznámou dávkou sa u pacienta prejavili príznaky ovplyvnenia centrálného nervového systému (zmätenosť, ospalosť, somnolencia, závraty, nepokoj, agresivita, halucinácie a poruchy chôdze) a/alebo ťažkosti gastrointestinálneho pôvodu (vracanie a hnačka).

Vo veľmi extrémnom prípade predávkovania, pacient prežil perorálne užitú dávku v celkovom množstve 2000 mg memantínu s účinkami na centrálny nervový systém (kóma počas 10 dní, a neskôr diplopia a nepokoj). Pacientovi bola podaná symptomatická liečba a plazmaferéza. Pacient sa zotavil bez trvalých následkov na zdraví.

V inom prípade značného predávkovania pacient taktiež prežil a zotavil sa. Po užití 400 mg perorálnej dávky sa u pacienta prejavili príznaky ovplyvnenia centrálného nervového systému (ako je nepokoj, psychóza, zrakové halucinácie, stav pred vznikom kŕčov, ospalosť, stupor a bezvedomie).

Manažment

V prípade predávkovania má byť liečba symptomatická. Nie je dostupné žiadne špecifické antidotum pri intoxikácii alebo pri predávkovaní. Štandardné klinické postupy na odstránenie účinnej látky z tela, napr. výplach žalúdka, čierne uhlie (prerušenie možného entero- hepatálneho obehu), acidifikácia moču; nútená diuréza má byť používaná primerane.

V prípade náznakov a symptómov nadmernej celkovej stimulácie centrálného nervového systému (CNS), sa má starostlivo zvážiť symptomatická klinická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká; Iné lieky proti demencii, ATC kód: N06DX01.

Vzrastá množstvo dôkazov o tom, že narušená funkcia glutamátergickej neurotransmisie, najmä na NMDA-receptoroch, sa podieľa na vzniku príznakov aj na progresii ochorenia pri neurodegeneratívnej demencii.

Memantín je na napätí závislý, nekompetitívny antagonista NMDA receptorov strednej afinity. Zmierňuje účinky patologicky zvýšených tonických hladín glutamátu, ktoré môžu viesť k neuronálnej dysfunkcii.

Klinické štúdie

Pivotná monoterapeutická štúdia v populácii pacientov trpiacich Alzheimerovou chorobou stredne ťažkého až ťažkého stupňa (celkové skóre MMSE na začiatku liečby 3 – 14) zahŕňala 252 ambulantne liečených pacientov. Štúdia preukázala priaznivý účinok liečby memantínom v porovnaní s placebom po 6-tich mesiacoch (analýza pozorovaných prípadov - významnosť rozdielov pre CIBIC-plus (the clinician's interview based impression of change): $p=0,025$; pre ADCS-ADLsev (Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living): $p=0,003$; pre (severe impairment battery) SIB: $p=0,002$).

Pivotná štúdia s memantínom v monoterapii v liečbe Alzheimerovej choroby mierneho až stredne ťažkého stupňa (celkové skóre MMSE na začiatku liečby 10 – 22) zahŕňala 403 pacientov. U pacientov liečených memantínom bol pozorovaný štatisticky signifikantne lepší účinok v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo, v primárnych ukazovateľoch v 24. týždni prevodom hodnôt z posledného dokumentovaného vyšetrenia (analýza LOCF): Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ($p=0,003$) a CIBIC-plus ($p=0,004$). V ďalšej monoterapeutickej štúdii v liečbe Alzheimerovej choroby mierneho až stredne ťažkého stupňa bolo randomizovaných celkovo 470 pacientov (celkové skóre MMSE na začiatku liečby 11-23). V prospektívne definovanej primárnej analýze nebola dosiahnutá štatistická významnosť v primárnom ukazovateli účinnosti v 24. týždni.

Meta-analýza pacientov s Alzheimerovou chorobou stredne ťažkého až ťažkého stupňa (celkové skóre MMSE < 20) zo šiestich, placebom kontrolovaných, 6-mesačných klinických štúdií vo fáze III. (vrátane monoterapeutických štúdií a štúdií s pacientmi na ustálenej dávke inhibítorov acetylcholinesterázy) preukázala štatisticky signifikantný účinok v prospech liečby memantínom v kognitívnej, globálnej a funkčnej oblasti. Pri identifikovaní pacientov so súčasným zhoršením vo všetkých troch oblastiach výsledky ukázali štatisticky signifikantný účinok memantínu v prevencii zhoršenia. Až u dvojnásobného počtu pacientov na placebe v porovnaní s pacientmi na memantíne sa preukázalo zhoršenie vo všetkých troch oblastiach (21% voči 11%, $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Memantín má absolútnu biologickú dostupnosť približne 100%. T_{max} je medzi 3 a 8 hodín. Nie sú dôkazy o tom, že by potrava ovplyvňovala absorpciu memantínu.

Distribúcia

Denné dávky 20 mg vedú k rovnovážnym plazmatickým koncentráciám memantínu v rozmedzí od 70 do 150 ng/ml (0,5-1 μ mol) s veľkými interindividuálnymi variáciami. Keď sa podávali denné dávky 5 až 30 mg, priemerný pomer cerebrospinálny likvor (CSF)/sérum bol vypočítaný na 0,52. Objem distribúcie je okolo 10 l/kg. Približne 45% memantínu sa viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

U ľudí je asi 80% cirkulujúceho memantínového materiálu prítomného v podobe materskej látky. Hlavnými metabolitmi u ľudí sú N-3,5-dimetyl-gludantán, izomerická zmes 4- a 6-hydroxy-memantínu a 1-nitrózo-3,5-dimetyl-adamantán. Žiaden z týchto metabolitov nevykazuje NMDA-antagonistickú aktivitu. *In vitro* sa nezistil metabolizmus, katalyzovaný niektorým z cytochrómov P-450.

V štúdii s použitím perorálne podávaného 14 C-memantínu vymiznúť priemerne 84% dávky v priebehu 20 dní, z toho viac ako 99% sa vylúčilo obličkami.

Eliminácia

Memantín sa vylučuje monoexponenciálnym spôsobom s konečným $t_{1/2}$ od 60 do 100 hodín. U dobrovoľníkov s normálnymi funkciami obličiek dosahuje celkový klírens (Cl_{tot}) množstvo do 170 ml/min/1,73 m² a časť celkového obličkového klírnsu sa dosahuje tubulárnou sekréciou.

Obličkový transport zahŕňa tiež tubulárnu reabsorpciu, pravdepodobne sprostredkovanú kationovými transportnými proteínmi. Rýchlosť obličkovej eliminácie memantínu môže byť za alkalických podmienok moču znížená, faktor zníženia sa pohybuje od 7 do 9 (pozri časť 4.4). Alkalizácia moču môže byť výsledkom drastických zmien stravy, napr. z mäsovej na vegetariánsku, alebo masívneho príjmu alkalizujúcich žalúdočných pufrov.

Linearita

Štúdie na dobrovoľníkoch demonštrovali lineárnu farmakokinetiku v dávkovom rozpätí 10 až 40 mg.

Vzťah farmakokinetiky/farmakodynamiky

Pri dávke memantínu 20 mg denne hladiny memantínu v CSF zodpovedajú hodnote k_i (k_i =inhibičná konštanta) memantínu, ktorá je 0,5 μ mol v ľudskom frontálnom kortexe.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V krátkodobých štúdiách na potkanoch indukoval memantín, podobne ako iní NMDA-antagonisti, neuronálnu vakuolizáciu a nekrózu (Olneyho lézie) len po dávkach, vedúcich k veľmi vysokým sérovým koncentráciám. Ataxia a iné predklinické príznaky predchádzali vakuolizácii a nekróze. Keďže takéto účinky neboli pozorované v dlhodobých štúdiách na hlodavcoch ani na iných živočíšnych druhoch, klinický význam týchto zistení zostáva nejasný.

V štúdiách toxicity po opakovanej dávke u hlodavcov a psov, ale nie u opíc, sa premenlivo pozorovali zmeny na očných tkanivách. Špecifické oftalmoskopické vyšetrenia v klinických štúdiách s memantínom však žiadne takéto zmeny neodhalili.

U hlodavcov sa pozorovala fosfolipidóza v pľúcnych makrofágoch v dôsledku nahromadenia memantínu v lyzozómoch. Tento účinok je známy aj u iných účinných látok s kationovými amfifilickými vlastnosťami. Je možný vzťah medzi touto akumuláciou a vakuolizáciou pozorovanou v pľúcach. Tento účinok bol pozorovaný u hlodavcov len pri vysokých dávkach. Klinický význam týchto zistení je nejasný.

Pri štandardných testovaniach memantínu sa nezistila genotoxicita. V celoživotných štúdiách na myšiach a potkanoch sa nedokázala žiadna karcinogenita. Memantín nebol u potkanov a králikov teratogénny, dokonca ani pri dávkach toxických pre matku, a nezaznamenali sa žiadne nežiaduce udalosti spojené s memantínom na fertilitu. U potkanov sa zaznamenal pomalší rast plodu pri expozičných hladinách, ktoré boli identické alebo mierne vyššie ako expozičné hladiny u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný oxid kremičitý
stearan horečnatý

Obal tablety

polyvinylalkohol
makrogol 3350
oxid titaničitý (E 171)
mastenec (talok)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatability

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkové-PVC/PVDC blistre vložené v kartónových škatuliach obsahujúce 28, 30, 42, 56, 98 a 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRACNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. apríla 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. január 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Memantine LEK 10 mg filmom obalené tablety
memantíniumchlorid

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg memantíniumchloridu, čo zodpovedá 8,31 mg memantínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalené tableta.
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
42 filmom obalených tabliet
50 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet
112 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúť mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.

15351 Pallini, Attiki

Grécko

Tel.: +30 210 66 65 067

Email: info@pharmathen.com

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Memantine LEK 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:

SN:
NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S TABLETAMI

1. NÁZOV LIEKU

Memantine LEK 10 mg filmom obalené tablety
memantíniumchlorid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmathen S.A.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Memantine LEK 20 mg filmom obalené tablety
memantíniumchlorid

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg memantíniumchloridu, čo zodpovedá 16,62 mg memantínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalené tableta.
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
42 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.

15351 Pallini, Attiki

Grécko

Tel.: +30 210 66 65 067

Email: info@pharmathen.com

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/826 /007 28 filmom obalených tabliet

EU/1/13/826 /008 30 filmom obalených tabliet

EU/1/13/826 /009 42 filmom obalených tabliet

EU/1/13/826 /010 56 filmom obalených tabliet

EU/1/13/826 /011 98 filmom obalených tabliet

EU/1/13/826 /015 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Memantine LEK 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S TABLETAMI

1. NÁZOV LIEKU

Memantine LEK 20 mg filmom obalené tablety
memantíniumchlorid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmathen S.A.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Memantine LEK 10 mg filmom obalené tablety **Memantine LEK 20 mg filmom obalené tablety** memantíniumchlorid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Memantine LEK a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Memantine LEK
3. Ako užívať Memantine LEK
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Memantine LEK
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Memantine LEK a na čo sa používa

Ako Memantine LEK účinkuje

Memantine LEK obsahuje účinnú látku memantíniumchlorid (ďalej v texte uvádzaný ako memantín). Memantine LEK patrí do skupiny liekov proti demencii.

Strata pamäti pri Alzheimerovej chorobe je dôsledkom poruchy prenosu signálov v mozgu. V mozgu sa nachádzajú tzv. N-metyl-D-aspartát (NMDA)-receptory, ktoré sú zapojené do prenosu nervových signálov, dôležitých pri učení a pamäti. Memantine LEK patrí do skupiny liekov, ktoré sa volajú antagonisti NMDA-receptorov. Memantine LEK pôsobí na týchto NMDA-receptoroch, a tak zlepšuje prenos nervových signálov a pamäť.

Na čo sa Memantine LEK používa

Memantine LEK sa používa na liečbu dospelých pacientov s Alzheimerovou chorobou stredne ťažkého až ťažkého stupňa.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Memantine LEK

Neužívajte Memantine LEK

- ak ste alergický na memantín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Memantine LEK, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

- ak ste niekedy mali epileptický záchvat
- ak ste nedávno prekonali srdcový infarkt (srdcový záchvat), alebo ak trpíte na kongestívne zlyhávanie srdca alebo na nekontrolovanú hypertenziu (vysoký krvný tlak).

V týchto situáciách musí byť liečba starostlivo kontrolovaná, a váš lekár má pravidelne prehodnocovať, aký klinický prospech vám Memantine LEK prináša.

Ak trpíte poruchou funkcie obličiek (problémy s obličkami), váš lekár má starostlivo monitorovať vaše obličkové funkcie, a ak je to potrebné, má upraviť dávky memantínu.

Počas užívania memantínu sa musí vyhnúť súčasnému užívaniu liekov ako amantadín (na liečbu Parkinsonovej choroby), ketamín (liečivo všeobecne používané ako anestetikum), dextrometorfán (všeobecne používaný na liečbu kašľa) a iným NMDA-antagonistom.

Deti a dospievajúci

Memantine LEK sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Memantine LEK

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis.

Memantine LEK môže meniť účinok najmä nasledujúcich liekov a ich dávkovanie môže byť upravené vašim lekárom:

- amantadín, ketamín, dextrometorfán
- dantrolén, baklofén
- cimetidín, ranitidín, prokaínamid, chinidín, chinín, nikotín
- hydrochlorotiazid (alebo akákoľvek kombinácia s hydrochlorotiazidom)
- anticholinergiká (liečivá všeobecne používané na liečbu pohybových porúch alebo kŕčov v tráviacom trakte)
- antikonvulzíva (liečivá používané na prevenciu a zmiernenie záchvatov)
- barbituráty (liečivá všeobecne používané na navodenie spánku)
- dopaminergické agonisty (liečivá ako L-dopa, bromokriptín)
- neuroleptiká (liečivá používané v liečbe duševných porúch)
- perorálne antikoagulanty (lieky na vnútorné použitie proti zrážaniu krvi)

Ak idete do nemocnice, oznámte ošetrovateľskému lekárovi, že užívate Memantine LEK.

Memantine LEK a jedlo a nápoje

Ak ste nedávno zmenili alebo chcete zásadným spôsobom zmeniť stravu (napr. normálnu stravu na prísne vegetariánsku), alebo ak trpíte stavmi obličkovej tubulárnej acidózy (RTA, nárast kyselinotvorných látok v krvi v dôsledku renálnej dysfunkcie (zlého fungovania obličiek)) alebo máte závažné infekcie močových ciest (systému na vylučovanie moču), musíte o tom informovať vášho lekára, pretože vám musí upraviť dávkovanie liekov.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Užívanie memantínu u tehotných žien sa neodporúča.

Dojčenie

Ženy, ktoré užívajú Memantine LEK, nemajú dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Váš lekár vám povie, či vám vaša choroba dovoľuje bezpečne viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Taktiež Memantine LEK môže meniť vašu schopnosť pohotovo reagovať, čo môže spôsobiť, že nedokážete správne viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Memantine LEK obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tableta, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Memantine LEK

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Memantine LEK pre dospelých a starších pacientov je 20 mg jedenkrát denne. Aby sa zmiernilo riziko vzniku nežiaducich účinkov, táto dávka sa dosahuje postupne podľa nasledujúcej schémy dennej liečby:

týždeň č.1	polovica 10 mg tablety
týždeň č.2	jedna 10 mg tableta
týždeň č.3	jeden a pol 10 mg tablety
týždeň č.4 a nasledujúce	dve 10 mg tablety alebo jedna 20 mg tableta jedenkrát denne

Zvyčajná začiatková dávka je polovica 10 mg tablety raz denne (1x 5 mg) v priebehu prvého týždňa. V druhom týždni sa táto dávka zvyšuje na jednu 10 mg tabletu jedenkrát denne (1x 10 mg) a v treťom týždni na 1 a pol 10 mg tablety jedenkrát denne. Od štvrtého týždňa je obvyklá dávka 2 tablety raz denne (1 x 20 mg).

Dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Ak máte poruchu funkcie obličiek, váš lekár rozhodne o dávke, ktorá najlepšie vyhovuje vášmu stavu. V takom prípade sa tiež majú v stanovených intervaloch kontrolovať vaše obličkové funkcie.

Podávanie

Memantine LEK sa užíva ústami jedenkrát denne. Aby bol liek prospešný, musíte ho užívať pravidelne každý deň v rovnaku dennú dobu. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť vodou. Tablety možno užívať s jedlom aj bez jedla.

Trvanie liečby

Pokračujte v užívaní Memantine LEK dovtedy, kým je pre Vás prospešný. Váš lekár má liečbu pravidelne hodnotiť.

Ak užijete viac Memantine LEK ako máte

- Vo všeobecnosti by vám užitie väčšieho množstva Memantine LEK nemalo ublížiť. Môžete však pociťovať zvýraznenie príznakov, ktoré sú popísané v časti 4. „Možné vedľajšie účinky“.
- Ak užijete nadmernú dávku Memantine LEK, kontaktujte vášho lekára alebo pohotovosť, pretože môžete potrebovať lekársku pomoc.

Ak zabudnete užiť Memantine LEK

- Ak zistíte, že ste zabudli užiť dávku Memantine LEK, počkajte a užite až nasledujúcu dávku v obvyklom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vo všeobecnosti sú pozorované vedľajšie účinky mierne až stredne závažné.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):

- bolesť hlavy, ospalosť, zápcha, zvýšené hodnoty testov pečeňových funkcií, závraty, porucha rovnováhy, dýchavičnosť, vysoký krvný tlak a precitlivosť na liek

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):

- únava, plesňové infekcie, zmätenosť, halucinácie, vracanie, poruchy chôdze, zlyhávajúce srdce, zrážanie krvi v žilách (trombóza/tromboembólia)

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 zo 10 000 ľudí):

- záchvaty

Neznáme (častota sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- zápal pankreasu, zápal pečene (hepatitída) a psychotické reakcie

Alzheimerová choroba býva sprevádzaná depresiami, samovražednými predstavami a samovraždou. Tieto udalosti boli hlásené u pacientov liečených memantínom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Memantine LEK

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Memantine LEK obsahuje

- Liečivo je memantíniumchlorid.
Každá 10 mg tableta obsahuje 10 mg memantíniumchloridu, čo zodpovedá 8,31 mg memantínu.
Každá 20 mg tableta obsahuje 20 mg memantíniumchloridu, čo zodpovedá 16,62 mg memantínu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný oxid kremičitý a stearan horečnatý.

10 mg:

Obal tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350 a žltý oxid železitý (E172)

20 mg:

Obal tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, žltý oxid železitý (E-172) a červený oxid železitý (E 172)

Ako vyzerá Memantine LEK a obsah balenia

Memantine LEK 10 mg filmom obalené tablety sú žlté, oválne filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Memantine LEK 20 mg filmom obalené tablety sú bledo-červené, oválne filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Deliaci ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

Memantine LEK 10 mg filmom obalené tablety sú dostupné v PVC/PVDC-hliníkových blistroch po 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 a 112 tablet.

Memantine LEK 20 mg filmom obalené tablety sú dostupné v PVC/PVDC-hliníkových blistroch po 28, 30, 42, 50, 56, 98 a 100 tablet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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**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 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

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 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 Farmacêutica Lda.
Tel: + 351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL Romania
Tel: + 40 21 407 51 83

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: + 44 1276 698020

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.