

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNACILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Memantin LEK 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg memantinijevega klorida, kar ustreza 8,31 mg memantina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumene, ovalne filmsko obložene tablete, z razdelilno zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj prične in nadzoruje zdravnik, ki ima izkušnje z diagnozo in zdravljenjem Alzheimerjeve demence. Zdravljenje naj se začne le v primeru, če je na voljo ustrezna oseba, ki za bolnika skrbi in ki lahko nadzoruje bolnikovo redno jemanje zdravila. Diagnozo je potrebno postaviti skladno z veljavnimi smernicami. Prenašanje in odmerjanje memantina je treba redno ocenjevati, najbolje v prvih treh mesecih po začetku zdravljenja. Potem je treba ocenjevati klinično korist in prenašanje zdravljenja z memantinom skladno s trenutno veljavnimi kliničnimi smernicami. Z vzdrževalnim zdravljenjem lahko nadaljujemo, dokler obstaja korist za bolnika in dokler bolnik zdravljenje prenaša. O prekinitvi zdravljenja z memantinom je treba razmisliti, ko ni več dokazov o zdravitnem učinku ali če bolnik zdravljenja ne prenaša.

Odmerjanje

Odrasli

Prilagajanje odmerka

Največji dnevni odmerek je 20 mg. Da bi zmanjšali pojavnost neželenih učinkov, je potrebno postopno zviševanje odmerka po 5 mg na teden v prvih treh tednih zdravljenja, dokler ni dosežen vzdrževalni odmerek, kot sledi:

1. teden (1.-7. dan):

Bolnik mora sedem dni jemati polovico 10 mg filmsko obložene tablete (5 mg) na dan.

2. teden (8.-14. dan):

Bolnik mora sedem dni jemati eno 10 mg na dan filmsko obloženo tableto (10 mg) na dan.

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

Bolnik mora sedem dni jemati eno in pol 10 mg filmsko obloženo tableto (15 mg) na dan.

Od 4. tedna dalje

Bolnik mora jemati dve 10 mg filmsko obloženi tableti (20 mg) na dan.

Vzdrževalni odmerek

Priporočeni vzdrževalni odmerek je 20 mg na dan.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Na podlagi kliničnih študij je priporočen odmerek za bolnike, starejše od 65 let, 20 mg na dan (dve 10 mg tableti enkrat dnevno), kot je opisano zgoraj.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina 50 – 80 ml/min) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina 30 – 49 mL/min) naj bo dnevni odmerek 10 mg. Če bolnik zdravljenje dobro prenaša, se lahko odmerek po najmanj 7 dneh zdravljenja zviša na do 20 mg dnevno, po standardni titracijski shemi. Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina 5 – 29 ml/min) naj bo dnevni odmerek 10 mg.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh A in Child-Pugh B) prilagoditev odmerka ni potrebna. Podatkov o uporabi memantina pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni na voljo. Dajanje zdravila Memantin LEK bolnikom s hudo jetrno okvaro ni priporočljivo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Memantin LEK pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Memantine LEK je namenjeno za peroralno uporabo.

Zdravilo Memantin LEK je treba jemati enkrat dnevno in ga je treba vzeti ob istem času vsak dan.

Filmsko obložene tablete lahko bolnik jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost se priporoča pri bolnikih z epilepsijo, s krči v anamnezi ali pri bolnikih z nagnjenostjo k epilepsiji.

Sočasni uporabi antagonistov N-metil-D-aspartata (NMDA), kot so amantadin, ketamin ali deksstrometorfan, se je potrebno izogniti. Te učinkovine delujejo na isti receptorski sistem kot memantin, zato so lahko neželeni učinki (zlasti na centralni živčni sistem (CŽS)) pogostejši in bolj izraženi (glejte tudi poglavje 4.5).

Zaradi nekaterih dejavnikov, ki lahko zvišajo pH urina (glejte poglavje 5.2 »Izločanje«) je potreben skrben nadzor bolnika. Mednje spadajo izrazite spremembe v prehranjevanju, kot npr. prehod z običajne na vegetarijansko prehrano ali zaužitje večjih količin alkalodelujočih antacidov. Prav tako se lahko zviša pH urina v primeru ledvične tubularne acidoze (RTA) ali pri hudi okužbi mehurja, ki ga povzročajo bakterije vrste *Proteus*.

V večini kliničnih preskušanj so bili bolniki z nedavnim srčnim infarktom, dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA III–IV) ali neurejeno hipertenzijo izključeni. Posledično je za bolnike z omenjenimi obolenji na voljo le omejeno število podatkov, zato je priporočljiv skrben nadzor teh bolnikov.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableta, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glede na farmakološke učinke in mehanizem delovanja memantina se lahko pojavijo naslednje interakcije:

- Na podlagi mehanizma delovanja se pričakuje, da se ob sočasnem zdravljenju z antagonisti NMDA kot je memantin, učinki L-dope, dopaminergičnih agonistov in antiholinergikov, lahko okrepijo. Učinki barbituratov in nevroleptikov so lahko zmanjšani. Sočasno dajanje memantina in spazmolitikov, dantrolena ali baklofena lahko spremeni njihove učinke, zato bo morda potrebno prilagoditi odmerke.
- Sočasni uporabi memantina in amantadina se je potrebno izogniti, ker lahko pride do pojava farmakotoksične psihoze. Obe učinkovini sta kemijsko sorodna antagonistu NMDA. Podobno velja za ketamin in deksketometorfan (glejte tudi poglavje 4.4). Na voljo je tudi objavljen klinični primer o morebitnem tveganju pri sočasni uporabi memantina in fenitoina.
- Ostale učinkovine, kot so cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin in nikotin, ki uporabljajo isti ledvični kationski transportni sistem kot amantadin, prav tako lahko medsebojno reagirajo z memantinom, kar vodi do povišanih vrednosti v plazmi.
- Ob sočasni uporabi memantina in hidroklorotiazida (HCT) oziroma zdravil, ki vsebujejo HCT, lahko pride do zmanjšanja serumske koncentracije HCT.
- V okviru izkušenj iz obdobja trženja so poročali o posameznih primerih povečanja mednarodnega umerjenega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so bili sočasno zdravljeni z varfarinom. Čeprav vzročna povezanost ni bila dokazana, je pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s peroralnimi antikoagulantami, priporočljivo spremljanje protrombinskega časa ali INR.

V raziskavah farmakokinetike (PK) posameznega odmerka pri mladih zdravih osebah ni bilo opaziti interakcij memantina z gliburidom/metforminom ali donepezilom.

V klinični raziskavi pri mladih zdravih osebah niso opazili pomembnega vpliva memantina na farmakokinetiko galantamina.

Memantin *in vitro* ni zaviral CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooksigenaze, ki vsebuje flavin, epoksidne hidroksilaze ali sulfatacije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi memantina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. V študijah na živalih so ugotovili, da memantin lahko zavira intrauterino rast pri izpostavljenosti, ki je enaka ali le malo višja od izpostavljenosti pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Memantin se ne smet uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se memantin izloča v materino mleko, vendar bi iz njegove lipofilnosti lahko sklepali, da se. Ženske, ki prejemajo memantin, naj ne dojijo.

Plodnost

V nekliničnih študijah plodnosti pri samcih in samicah ni bilo opaziti nobenih neželenih učinkov memantina.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zmerna do huda Alzheimerjeva bolezen je običajno vzrok za nesposobnost vožnje in upravljanja strojev. Prav tako ima zdravilo Memantin LEK majhen do zmerno velik vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja stroji, zato je potrebno bolnike opozoriti na posebno previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

V kliničnih preskušanjih bolnikov z zmerno do hudo demenco, ki so zajela 1784 bolnikov, zdravljenih z memantinom in 1595 bolnikov, ki so prejeli placebo, se skupna incidenca neželenih učinkov pri memantinu ni razlikovala od placeba, neželeni učinki pa so bili po resnosti večinoma blagi do zmerni. Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pogosteje pojavili pri skupini bolnikov, ki je jemala memantin, kot pri skupini, ki je prejela placebo, so bili omotica (6,3 % proti 5,6 %), glavobol (5,2 % proti 3,9 %), zaprtje (4,6 % proti 2,6 %), zaspanost (3,4 % proti 2,2 %) in hipertenzija (4,1 % proti 2,8 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici so navedeni podatki o neželenih učinkih memantina, zbrani v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila.

Neželeni učinki so razporejeni glede na organske sisteme ob uporabi naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	glivična okužba
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	preobčutljivost na zdravilo
Psihiatrične motnje	Pogosti	zaspanost
	Občasni	zmedenost
	Občasni	halucinacije ¹
	Neznana	psihotične reakcije ²
Bolezni živčevja	Pogosti	omotica
	Pogosti	motnje ravnotežja
	Občasni	nenormalna hoja
	Zelo redki	epileptični napadi
Srčne bolezni	Občasni	odpoved srca
Žilne bolezni	Pogosti	hipertenzija
	Občasni	venska tromboza/tromboembolija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispneja
Bolezni prebavil	Pogosti	zaprtje
	Občasni	bruhanje
	Neznana	pankreatitis ²
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	zvišane vrednosti testov jetrne funkcije
	Neznana	hepatitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	glavobol
	Občasni	utrujenost

¹Halucinacije so bile večinoma opažene pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo boleznijo.

²Posamezni primeri, o katerih so poročali v okviru izkušenj v obdobju trženja.

Alzheimerjeva bolezen je povezana z depresijo, samomorilnimi mislimi in samomorom. Pri bolnikih, zdravljenih z memantinom, so o teh učinkih poročali v okviru izkušenj v obdobju trženja zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih študij in izkušenj iz obdobja trženja zdravila so na voljo le omejene izkušnje s prevelikim odmerjanjem.

Simptomi

Sorazmerno veliki čezmerni odmerki (200 mg dnevno oziroma 105 mg dnevno, tri dni) so bili povezani samo s simptomi utrujenosti, šibkosti in/ali driske ali pa simptomov sploh ni bilo. Pri prevelikih odmerkih do 140 mg ali pri neznanih odmerkih so se pri bolnikih pokazali simptomi povezani s centralnim živčnim sistemom (zmedenost, dremavost, zaspanost, vrtoglavica, vznemirjenost, agresivnosti, halucinacije in motnje hoje) in/ali prebavili (bruhanje in driska).

V najhujšem primeru prevelikega odmerjanja je bolnik preživel peroralni vnos 2000 mg memantina z učinki na centralni živčni sistem (desetdnevna koma, kasneje diplopija in vznemirjenost). Bolnika so zdravili simptomatsko in tudi s plazmaferezo. Bolnik je okreval brez trajnih posledic.

V nekem drugem primeru velikega prevelikega odmerka je bolnik prav tako preživel in okreval. Peroralno je dobil 400 mg memantina. Pojavili so se simptomi povezani s centralnim živčnim sistemom, kot so nemir, psihoza, vidne halucinacije, nagnjenost h konvulzijam, zaspanost, stupor in nezavest.

Zdravljenje

Pri prevelikem odmerjanju je potrebno simptomatsko zdravljenje. Antidota za zastrupitev ali preveliko odmerjanje ni. Pri odstranjevanju učinkovine uporabljamo ustrezne standardne klinične postopke, kot so izpiranje želodca, medicinsko oglje (preprečevanje možne enterohepatične recirkulacije), nakisanje urina, prisilna diureza.

Pri znakih in simptomih splošne prekomerne stimulacije centralnega živčnega sistema (CŽS) je treba razmisliti o previdnem simptomatičnem kliničnem zdravljenju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki; druga zdravila za zdravljenje demence, oznaka ATC: N06DX01.

Vse več je dokazov, da motnje v delovanju glutamatnega živčnega prenosa, še posebej preko receptorjev NMDA, prispevajo tako k izraženosti simptomov kot k napredovanju nevrodegenerativne demence.

Memantin je napetostno odvisni, nekompetitivni antagonist receptorjev NMDA z zmerno afiniteto. Modulira učinke patološko zvišanih toničnih vrednosti glutamata, ki lahko vodijo v nevronske disfunkcije.

Klinične študije

V temeljno klinično študijo je bilo vključenih 252 bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo, ki so ob vključitvi pri kratkem preizkusu spoznavnih sposobnosti (MMSE - mini-mental state examination) dosegli 3-14 točk. Po 6-mesečni monoterapiji z memantinom se je pri opazovanih bolnikih pokazalo izboljšanje v primerjavi s placebom (analiza opazovanih primerov po lestvici CIBIC-plus (vtis sprememb na podlagi kliničnega intervjuja (CIBIC- clinician's interview based impression of change)), $p=0,025$; po lestvici ADCS-ADLsev (vprašalnik vsakodnevnih aktivnosti (ADCS-ADLsev-Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living)), $p=0,003$; testi po SIB (sklop testov za hudo prizadetost (SIB-severe impairment battery)) $p=0,002$).

Temeljna študija memantina v monoterapiji pri zdravljenju bolnikov z blago do zmerno Alzheimerjevo boleznijo (skupna ocena pri KPSS ob vključitvi 10 do 22 točk) je zajela 403 bolnike. Pri bolnikih, zdravljenih z memantinom, se je pokazal statistično značilno boljši učinek kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo pri primarnih ciljeh študije: lestvica za ocenjevanje Alzheimerjeve bolezni (ADAS-cog- Alzheimer's disease assessment scale) ($p=0,003$) in CIBIC-plus ($p=0,004$) po 24 tednih (prenos zadnjega opažanja (LOCF-last observation carried forward)). Pri drugi študiji zdravljenja v monoterapiji pri blagi do zmerni Alzheimerjevi bolezni (skupna ocena KPSS ob vključitvi 11 do 23 točk), v katero je bilo zajetih in naključno razdeljenih 470 bolnikov. V prospektivno opredeljeni primarni analizi v 24. tednu ni bilo statistično značilnih razlik pri primarnih ciljeh študije.

Meta-analiza bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo (skupna ocena KPSS ob vključitvi <20 točk), ki je zajela 6 študij faze III, kontroliranih s placebom in trajajočih 6 mesecev (vključno s študijami zdravljenja v monoterapiji ter študijami bolnikov, ki so prejeli stabilni odmerki zaviralcev acetilholinesteraze), je pokazala statistično značilen učinek v korist zdravljenja z memantinom pri spoznavnih funkcijah ter globalnih in funkcionalnih področjih. Pri bolnikih, kjer so ocenili hkratno poslabšanje vseh treh področji, so rezultati pokazali statistično značilen učinek memantina pri preprečevanju poslabšanja, saj se je pri dvakrat več bolnikih, ki so prejeli placebo, kot pri bolnikih, zdravljenih z memantinom, pokazalo poslabšanje na področju vseh treh področji (21 % proti 11 %, $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Memantin ima absolutno biološko uporabnost okoli 100 %. t_{max} je med 3 in 8 urami. Kot kaže, hrana ne vpliva na absorpcijo memantina.

Porazdelitev

Ob dnevnih odmerkih 20 mg so v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene plazemske koncentracije memantina od 70 do 150 ng/ml (0,5 – 1 μ mol), z veliko variabilnostjo med posamezniki. Izračunali so, da je pri dnevnih odmerkih 5 do 30 mg razmerje med koncentracijo v cerebrospinalnem likvorju (CSL) in serumu 0,52. Volumen porazdelitve je okoli 10 l/kg. Okoli 45 % memantina se veže na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Pri človeku je okoli 80 % memantina v obtoku v nespremenjeni obliki. Pri človeku so najpomembnejši presnovki N-3,5-dimetil-gludantan, izomerna mešanica 4- in 6-hidroksi-memantina in 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantana. Noben od teh presnovkov nima antagonističnega učinka na NMDA. *In vitro* niso zaznali presnove preko citokroma P 450.

V študiji s peroralnim memantinom ^{14}C se je v 20 dneh izločilo povprečno 84% odmerka, od tega več kot 99 % preko ledvic.

Izločanje

Memantin se izloča na monoeksponentni način s končnim razpolovnim časom ($t_{1/2}$) od 60 do 100 ur. Pri prostovoljcih z normalnim delovanjem ledvic je celoten očistek (Cl_{tot}) 170 ml/min/1,73 m²; del celotnega ledvičnega očistka je dosežen s tubularno sekrecijo.

V ledvicah poteka tudi tubularna reabsorpcija, verjetno preko beljakovinskega kationskega transporta. Pri alkalnem urinu lahko pride do za 7- do 9-krat zmanjšane hitrosti izločanja memantina (glejte poglavje 4.4). Alkalizacija urina lahko nastopi po izraziti spremembi v prehrani, npr. prehod z običajne na vegetarijansko, ali pri čezmernem zaužitju alkalnih učinkovin za uravnavanje želodčne kisline.

Linearnost

Študije na zdravih prostovoljcih so pokazale, da ima memantin linearno farmakokinetiko v razponu odmerkov od 10 do 40 mg.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Pri odmerku 20 mg memantina na dan so vrednosti v CLS skladne s k_i -vrednostjo (k_i = konstanta inhibicije) memantina, ki je 0,5 μ mol v frontalnem korteksu pri človeku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V kratkotrajnih študijah na podganah je memantin, tako kot drugi antagonisti receptorjev NMDA, povzročil nastanek vakuol in nekrozo v nevronih (Olsneyeve lezije), vendar le pri odmerkih, ki dajo zelo visoko maksimalno plazemsko koncentracijo. Pred vakuolizacijo in nekrozo se je pojavila ataksija in drugi predklinični znaki. Ker ti učinki niso bili opaženi v dolgotrajnih študijah pri glodalcih ali drugih živalih, je klinična pomembnost teh pojavov neznana.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so pri glodalcih in psih, ne pa tudi pri opicah, občasno opazili spremembe na očeh. Specifične oftalmoskopske preiskave v raziskavah z memantinom niso razkrile sprememb na očeh.

Pri glodalcih so opazili fosfolipidozo v makrofagih v pljučih, ker se je memantin kopičil v lizosomih. Ta učinek je poznan pri učinkovinah s kationskimi amfifilnimi lastnostmi. Možna je povezava med tem kopičenjem in nastankom vakuol v pljučih. Ta učinek so opazili le pri visokih odmerkih pri glodalcih. Klinična pomembnost teh pojavov ni poznana.

V standardnih poskusih niso opazili genotoksičnosti. V študijah na miših in podganah, ki so potekale celo življenjsko dobo, niso opazili karcinogenosti. Memantin ni bil teratogen pri podganah in zajcih, tudi pri odmerkih, toksičnih za mater, prav tako pa niso opazili neželenih učinkov na rodnost. Pri podganah so ugotovili zmanjšano rast ploda v odmerkih, ki so bili primerljivi ali malo višji kot pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
premrežen natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E 171)
smukec
rumen železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Al-PVC/PVDC pretisni omoti v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 in 112 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 22. april 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 08. januar 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Memantin LEK 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg memantinijevega klorida, kar ustreza 16,62 mg memantina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bledo rdeče, ovalne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani.

Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj prične in nadzoruje zdravnik, ki ima izkušnje z diagnozo in zdravljenjem Alzheimerjeve demence. Zdravljenje naj se začne le v primeru, če je na voljo ustrezna oseba, ki za bolnika skrbi in ki lahko nadzoruje bolnikovo redno jemanje zdravila. Diagnozo je potrebno postaviti skladno z veljavnimi smernicami. Prenašanje in odmerjanje memantina je treba redno ocenjevati, najbolje v prvih treh mesecih po začetku zdravljenja. Potem je treba ocenjevati klinično korist in prenašanje zdravljenja z memantinom skladno s trenutno veljavnimi kliničnimi smernicami. Z vzdrževalnim zdravljenjem lahko nadaljujemo, dokler obstaja korist za bolnika in dokler bolnik zdravljenje prenaša. O prekinitvi zdravljenja z memantinom je treba razmisliti, ko ni več dokazov o zdravilnem učinku ali če bolnik zdravljenja ne prenaša.

Odmerjanje

Odrasli

Prilagajanje odmerka

Priporočeni začetni odmerek je 5 mg na dan, ki se postopoma zvišuje v prvih 4 tednih zdravljenja in doseže priporočeni vzdrževalni odmerek, kot sledi:

1. teden (1.-7. dan):

Bolnik mora sedem dni jemati eno 5 mg filmsko obloženo tableto na dan.

2. teden (8.-14. dan):

Bolnik mora sedem dni jemati eno 10 mg filmsko obloženo tableto na dan.

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

Bolnik mora sedem dni jemati eno 15 mg filmsko obloženo tableto na dan.

Od 4. tedna dalje (22.-28. dan):

Bolnik mora jemati eno 20 mg filmsko obloženo tableto na dan 7 dni.

Največji dnevni odmerek je 20 mg na dan.

Vzdrževalni odmerek
Priporočeni vzdrževalni odmerek je 20 mg na dan.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Na podlagi kliničnih študij je priporočen odmerek za bolnike nad 65 let starosti 20 mg na dan, kot je opisano zgoraj.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina 50 – 80 ml/min) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina 30 – 49 ml/min) naj bo dnevni odmerek 10 mg. Če bolnik zdravljenje dobro prenaša, se lahko odmerek po najmanj 7 dneh zdravljenja zviša na do 20 mg dnevno, po standardni titracijski shemi. Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina 5 – 29 ml/min) naj bo dnevni odmerek 10 mg.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh A in Child-Pugh B) prilagoditev odmerka ni potrebna. Podatkov o uporabi memantina pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni na voljo. Dajanje zdravila Memantin LEK bolnikom s hudo jetrno okvaro ni priporočljivo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Memantin LEK pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Memantine LEK je namenjeno za peroralno uporabo.
Zdravilo Memantin LEK je treba jemati enkrat dnevno in ga je treba vzeti ob istem času vsak dan.
Filmsko obložene tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost se priporoča pri bolnikih z epilepsijo, s krči v anamnezi ali pri bolnikih z nagnjenostjo k epilepsiji.

Sočasni uporabi antagonistov N-metil-D-aspartata (NMDA), kot so amantadin, ketamin ali deksstrometorfan, se je potrebno izogniti. Te učinkovine delujejo na isti receptorski sistem kot memantin, zato so lahko neželeni učinki (zlasti na centralni živčni sistem (CŽS)) pogostejši in bolj izraženi (glejte tudi poglavje 4.5).

Zaradi nekaterih dejavnikov, ki lahko zvišajo pH urina (glejte poglavje 5.2 »Izločanje«) je potreben skrben nadzor bolnika. Mednje spadajo izrazite spremembe v prehranjevanju, kot npr. prehod z običajne na vegetarijansko prehrano ali zaužitje večjih količin alkalno delujočih antacidov. Prav tako se lahko zviša pH urina v primeru ledvične tubularne acidoze (RTA) ali pri hudi okužbi mehurja, ki ga povzročajo bakterije vrste *Proteus*.

V večini kliničnih preskušanj so bili bolniki z nedavnim srčnim infarktom, dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA III–IV) ali neurejeno hipertenzijo izključeni. Posledično je za bolnike z omenjenimi obolenji na voljo le omejeno število podatkov, zato je priporočljiv skrben nadzor teh bolnikov.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableta, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glede na farmakološke učinke in mehanizem delovanja memantina se lahko pojavijo naslednje interakcije:

- Na podlagi mehanizma delovanja se pričakuje, da se ob sočasnem zdravljenju z antagonisti NMDA kot je memantin, učinki L-dope, dopaminergičnih agonistov in antiholinergikov, lahko okrepijo. Učinki barbituratov in nevroleptikov so lahko zmanjšani. Sočasno dajanje memantina in spazmolitikov, dantrolena ali baklofena lahko spremeni njihove učinke, zato bo morda potrebno prilagoditi odmerke.
- Sočasni uporabi memantina in amantadina se je potrebno izogniti, ker lahko pride do pojava farmakotoksične psihoze. Obe učinkovini sta kemijsko sorodna antagonistu NMDA. Podobno velja za ketamin in deksametorfan (glejte tudi poglavje 4.4). Na voljo je tudi objavljen klinični primer o morebitnem tveganju pri sočasni uporabi memantina in fenitoina.
- Ostale učinkovine, kot so cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin in nikotin, ki uporabljajo isti ledvični kationski transportni sistem kot amantadin, prav tako lahko medsebojno reagirajo z memantinom, kar vodi do povišanih vrednosti v plazmi.
- Ob sočasni uporabi memantina in hidroklorotiazida (HCT) oziroma zdravil, ki vsebujejo HCT, lahko pride do zmanjšanja serumske koncentracije HCT.
- V okviru izkušenj iz obdobja trženja so poročali o posameznih primerih povečanja mednarodnega umerjenega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so bili sočasno zdravljeni z varfarinom. Čeprav vzročna povezanost ni bila dokazana, je pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s peroralnimi antikoagulantami, priporočljivo spremljanje protrombinskega časa ali INR.

V raziskavah farmakokinetike (PK) posameznega odmerka pri mladih zdravih osebah ni bilo opaziti interakcij memantina z gliburidom/metforminom ali donepezilom.

V klinični raziskavi pri mladih zdravih osebah niso opazili pomembnega vpliva memantina na farmakokinetiko galantamina.

Memantin *in vitro* ni zaviral CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooksigenaze, ki vsebuje flavin, epoksidne hidroksilaze ali sulfatacije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi memantina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. V študijah na živalih so ugotovili, da memantin lahko zavira intrauterino rast pri izpostavljenosti, ki je enaka ali le malo višja od izpostavljenosti pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Memantina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se memantin izloča v materino mleko, čeprav bi iz njegove lipofilnosti lahko sklepali, da se. Ženske, ki prejemajo memantin, naj ne dojijo.

Plodnost

V nekliničnih študijah plodnosti pri samcih in samicah ni bilo opaziti nobenih neželenih učinkov memantina.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s strojevi

Zmerna do huda Alzheimerjeva bolezen je običajno vzrok za nesposobnost vožnje in upravljanja s strojevs. Prav tako ima zdravilo Memantin LEK majhen do zmerno velik vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, zato je potrebno bolnike opozoriti na posebno previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

V kliničnih preskušanjih bolnikov z zmerno do hudo demenco, ki so zajeli 1784 bolnikov, zdravljenih z memantinom in 1595 bolnikov, ki so prejemali placebo, se skupna incidenca neželenih učinkov pri memantinu ni razlikovala od placeba, neželeni učinki pa so bili po resnosti večinoma blagi do zmerni. Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pogosteje pojavili pri skupini bolnikov, ki je jemala memantin, kot pri skupini, ki je prejemala placebo, so bili omotica (6,3 % proti 5,6 %), glavobol (5,2 % proti 3,9 %), zaprtje (4,6 % proti 2,6 %), zaspanost (3,4 % proti 2,2 %) in hipertenzija (4,1 % proti 2,8 %). V spodnji preglednici so navedeni podatki o neželenih učinkih zdravila, zbrani v kliničnih študijah z memantinom in od začetka trženja dalje. V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici so navedeni podatki o neželenih učinkih memantina, zbrani v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila.

Neželeni učinki so razporejeni glede na organske sisteme ob uporabi naslednjih navedb: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	glivična okužba
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	preobčutljivost na zdravilo
Psihiatrične motnje	Pogosti	zaspanost
	Občasni	zmedenost
	Občasni	halucinacije ¹
	Neznana	psihotične reakcije ²
Bolezni živčevja	Pogosti	omotica
	Pogosti	motnje ravnotežja
	Občasni	nenormalna hoja
	Zelo redki	epileptični napadi
Srčne bolezni	Občasni	odpoved srca
Žilne bolezni	Pogosti	hipertenzija
	Občasni	venska tromboza/tromboembolija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispneja
Bolezni prebavil	Pogosti	zaprtje
	Občasni	bruhanje
	Neznana	pankreatitis ²
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	zvišane vrednosti testov jetrne funkcije
	Neznana	hepatitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	glavobol
	Občasni	utrujenost

¹Halucinacije so bile večinoma opažene pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo boleznijo.

²Posamezni primeri, o katerih so poročali v okviru izkušenj v obdobju trženja.

Alzheimerjeva bolezen je povezana z depresijo, samomorilnimi mislimi in samomorom. Pri bolnikih, zdravljenih z memantinom, so o teh učinkih poročali v okviru izkušenj v obdobju trženja zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih študij in izkušenj iz obdobja trženja zdravila so na voljo le omejene izkušnje s prevelikim odmerjanjem.

Simptomi

Sorazmerno veliki čezmerni odmerki (200 mg dnevno oziroma 105 mg dnevno, tri dni) so bili povezani samo s simptomi utrujenosti, šibkosti in/ali driske ali pa simptomov sploh ni bilo. Pri prevelikih odmerkih do 140 mg ali pri neznanih odmerkih so se pri bolnikih pokazali simptomi povezani s centralnim živčnim sistemom (zmedenost, dremavost, zaspanost, vrtoglavica, vznemirjenost, agresivnosti, halucinacije in motnje hoje) in/ali prebavili (bruhanje in driska).

V najhujšem primeru prevelikega odmerjanja je bolnik preživel peroralni vnos 2000 mg memantina z učinki na centralni živčni sistem (desetdnevna koma, kasneje diplopija in vznemirjenost). Bolnika so zdravili simptomatsko in tudi s plazmaferozo. Bolnik je okreval brez trajnih posledic.

V nekem drugem primeru velikega prevelikega odmerka je bolnik prav tako preživel in okreval. Peroralno je dobil 400 mg memantina. Pojavili so se simptomi povezani s centralnim živčnim sistemom, kot so nemir, psihoza, vidne halucinacije, nagnjenost h konvulzijam, zaspanost, stupor in nezavest.

Zdravljenje

Pri prevelikem odmerjanju je potrebno simptomatsko zdravljenje. Antidota za zastrupitev ali preveliko odmerjanje ni na. Pri odstranjevanju učinkovine uporabljamo ustrezne standardne klinične postopke, kot so izpiranje želodca, medicinsko oglje (preprečevanje možne entero-hepatične recirkulacije), nakisanje urina, prisilna diureza.

Pri znakih in simptomih splošne prekomerne stimulacije centralnega živčnega sistema (CŽS) je treba razmisliti o previdnem simptomatičnem kliničnem zdravljenju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki; druga zdravila za zdravljenje demence, oznaka ATC: N06DX01.

Vse več je dokazov, da motnje v delovanju glutamatnega živčnega prenosa, še posebej preko receptorjev NMDA, prispevajo tako k izraženosti simptomov kot k napredovanju nevrodegenerativne demence.

Memantin je napetostno odvisni, nekompetitivni antagonist receptorjev NMDA z zmerno afiniteto. Modulira učinke patološko zvišanih toničnih vrednosti glutamata, ki lahko vodijo v nevronske disfunkcije.

Klinične študije

V temeljno klinično študijo je bilo vključenih 252 bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo, ki so ob vključitvi pri kratkem preizkusu spoznavnih sposobnosti (MMSE - mini-mental state examination) dosegli 3-14 točk. Po 6-mesečni monoterapiji z memantinom se je pri opazovanih bolnikih pokazalo izboljšanje v primerjavi s placebom (analiza opazovanih primerov po lestvici CIBIC-plus (vtis sprememb na podlagi kliničnega intervjuja (CIBIC- clinician's interview based impression of change)), $p=0,025$; po lestvici ADCS-ADLsev (vprašalnik vsakodnevnih aktivnosti (ADCS-ADLsev-Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living)), $p=0,003$; testi po SIB (sklop testov za hudo prizadetost (SIB-severe impairment battery)) $p=0,002$).

Temeljna študija memantina v monoterapiji pri zdravljenju bolnikov z blago do zmerno Alzheimerjevo boleznijo (skupna ocena pri KPSS ob vključitvi 10 do 22 točk) je zajela 403 bolnike. Pri bolnikih, zdravljenih z memantinom, se je pokazal statistično značilno boljši učinek kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo pri primarnih ciljnih študijah: lestvica za ocenjevanje Alzheimerjeve bolezni (ADAS-cog- Alzheimer's disease assessment scale) ($p=0,003$) in CIBIC-plus ($p=0,004$) po 24 tednih (prenos zadnjega opažanja (LOCF-last observation carried forward)). Pri drugi študiji zdravljenja v monoterapiji pri blagi do zmerni Alzheimerjevi bolezni (skupna ocena KPSS ob vključitvi 11 do 23 točk), v katero je bilo zajetih in naključno razdeljenih 470 bolnikov. V prospektivno opredeljeni primarni analizi v 24. tednu ni bilo statistično značilnih razlik pri primarnih ciljnih študijah.

Meta-analiza bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo (skupna ocena KPSS ob vključitvi <20 točk), ki je zajela 6 študij faze III, kontroliranih s placebom in trajajočih 6 mesecev (vključno s študijami zdravljenja v monoterapiji ter študijami bolnikov, ki so prejeli stabilni odmerki zaviralcev acetilholinesteraze), je pokazala statistično značilen učinek v korist zdravljenja z memantinom pri spoznavnih funkcijah ter globalnih in funkcionalnih področjih. Pri bolnikih, kjer so ocenili hkratno poslabšanje vseh treh področij, so rezultati pokazali statistično značilen učinek memantina pri preprečevanju poslabšanja, saj se je pri dvakrat več bolnikih, ki so prejeli placebo, kot pri bolnikih, zdravljenih z memantinom, pokazalo poslabšanje na področju vseh treh področij (21 % proti 11 %, $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Memantin ima absolutno biološko uporabnost okoli 100 %. t_{max} je med 3 in 8 urami. Kot kaže, hrana ne vpliva na absorpcijo memantina.

Porazdelitev

Ob dnevnih odmerkih 20 mg so v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene plazemske koncentracije memantina od 70 do 150 ng/ml (0,5 – 1 μ mol), z veliko variabilnostjo med posamezniki. Izračunali so, da je pri dnevnih odmerkih 5 do 30 mg razmerje med koncentracijo v cerebrospinalnem likvorju (CSL) in serumu 0,52. Volumen porazdelitve je okoli 10 l/kg. Okoli 45 % memantina se veže na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Pri človeku je okoli 80 % memantina v obtoku v nespremenjeni obliki. Pri človeku so najpomembnejši presnovki N-3,5-dimetil-gludantan, izomerna mešanica 4- in 6-hidroksi-memantina in 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantana. Noben od teh presnovkov nima antagonističnega učinka na NMDA. *In vitro* niso zaznali presnove preko citokroma P 450.

V študiji s peroralnim memantinom ^{14}C se je v 20 dneh izločilo povprečno 84% odmerka, od tega več kot 99 % preko ledvic.

Izločanje

Memantin se izloča na monoeksponentni način s končnim razpolovnim časom ($t_{1/2}$) od 60 do 100 ur. Pri prostovoljcih z normalnim delovanjem ledvic je celoten očistek (Cl_{tot}) 170 ml/min/1,73 m²; del celotnega ledvičnega očistka je dosežen s tubularno sekrecijo.

V ledvicah poteka tudi tubularna reabsorpcija, verjetno preko beljakovinskega kationskega transporta. Pri alkalnem urinu lahko pride do za 7- do 9-krat zmanjšane hitrosti izločanja memantina (glejte poglavje 4.4). Alkalizacija urina lahko nastopi po izraziti spremembi v prehrani, npr. prehod z običajne na vegetarijansko, ali pri čezmernem zaužitju alkalnih učinkovin za uravnavanje želodčne kisline.

Linearnost

Študije na zdravih prostovoljcih so pokazale, da ima memantin linearno farmakokinetiko v razponu odmerkov od 10 do 40 mg.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Pri odmerku 20 mg memantina na dan so vrednosti v CLS skladne s k_i vrednostjo (k_i = konstanta inhibicije) memantina, ki je 0,5 μmol v frontalnem korteksu pri človeku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V kratkotrajnih študijah na podganah je memantin, tako kot drugi antagonisti receptorjev NMDA, povzročil nastanek vakuol in nekrozo v nevronih (Olneyeve lezije), vendar le pri odmerkih, ki dajo zelo visoko maksimalno plazemsko koncentracijo. Pred vakuolizacijo in nekrozo se je pojavila ataksija in drugi predklinični znaki. Ker ti učinki niso bili opaženi v dolgotrajnih študijah pri glodalcih ali drugih živalih, je klinična pomembnost teh pojavov neznana.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so pri glodalcih in psih, ne pa tudi pri opicah, občasno opazili spremembe na očeh. Specifične oftalmoskopske preiskave v raziskavah z memantinom niso razkrile sprememb na očeh.

Pri glodalcih so opazili fosfolipidozo v makrofagih v pljučih, ker se je memantin kopičil v lizosomih. Ta učinek je poznan pri učinkovinah s kationskimi amfifilnimi lastnostmi. Možna je povezava med tem kopičenjem in nastankom vakuol v pljučih. Ta učinek so opazili le pri visokih odmerkih pri glodalcih. Klinična pomembnost teh pojavov ni poznana.

V standardnih poskusih niso opazili genotoksičnosti. V študijah na miših in podganah, ki so potekale celo življenjsko dobo, niso opazili karcinogenosti. Memantin ni bil teratogen pri podganah in zajcih, tudi pri odmerkih, toksičnih za mater, prav tako pa niso opazili neželenih učinkov na rodno. Pri podganah so ugotovili zmanjšano rast ploda v odmerkih, ki so bili primerljivi ali malo višji kot pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza

premrežen natrijev karmelozat
brezvoden koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E 171)
smukec
rumeni železov oksid (E 172)
rdeči železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Al-PVC/PVDC pretisni omoti v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 28, 30, 42, 56, 98 in 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 22. april 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 08. januar 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovaje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve za predložitev rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila za to zdravilo so navedene na seznamu referenčnih datumov Unije (seznam EURD), predvidenega v členu 107c (7) Direktive 2001/83 / ES, in vse nadaljnje posodobitve, objavljene na zdravilnega spletnega portala.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Memantin LEK 10 mg filmsko obložene tablete
memantinijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg memantinijevega klorida, kar ustreza 8,31 mg memantina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet.

30 filmsko obloženih tablet.

42 filmsko obloženih tablet.

50 filmsko obloženih tablet.

56 filmsko obloženih tablet.

60 filmsko obloženih tablet.

98 filmsko obloženih tablet.

100 filmsko obloženih tablet.

112 filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grčija
Tel.: +30 210 66 65 067
E-pošta: info@pharmathen.com

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Memantin LEK 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Memantin LEK 10 mg filmsko obložene tablete
memantinijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pharmathen S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Memantin LEK 20 mg filmsko obložene tablete
memantinijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg memantinijevega klorida, kar ustreza 16,62 mg memantina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta
28 filmsko obloženih tablet.
30 filmsko obloženih tablet.
42 filmsko obloženih tablet.
56 filmsko obloženih tablet.
98 filmsko obloženih tablet.
100 filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POTTI UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grčija
Tel.: +30 210 66 65 067
E-pošta: info@pharmathen.com

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Memantin LEK 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Memantin LEK 20 mg filmsko obložene tablete
memantinijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pharmathen S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Memantin LEK 10 mg filmsko obložene tablete Memantin LEK 20 mg filmsko obložene tablete memantinijev klorid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Memantin LEK in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Memantin LEK
3. Kako jemati zdravilo Memantin LEK
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Memantin LEK
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Memantin LEK in za kaj ga uporabljamo

Kako deluje zdravilo Memantin LEK

Zdravilo Memantine LEK vsebuje učinkovino memantinijev klorid. Zdravilo Memantin LEK sodi v skupino zdravil, znanih kot zdravila za zdravljenje demence. Izguba spomina pri Alzheimerjevi bolezni nastane zaradi motenj v prenosu signalov v možganih. V možganih se nahajajo tako imenovani receptorji N-metil-D-aspartata (NMDA), ki sodelujejo v prenosu živčnih signalov, pomembnih za učenje in spomin. Zdravilo Memantin LEK spada v skupino zdravil, ki se imenujejo antagonisti receptorjev NMDA. Zdravilo Memantin LEK deluje na receptorje NMDA in tako izboljša prenos živčnih signalov in spomin.

Za kaj uporabljamo zdravilo Memantin LEK

Zdravilo Memantin LEK uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Memantin LEK

Ne jemljite zdravila Memantin LEK

- če ste alergični na memantinijev klorid ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Memantine LEK se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom

- če ste v preteklosti imeli epileptične napade,
- če ste pred kratkim preboleli srčni infarkt (srčno kap), imate kongestivno srčno popuščanje ali neurejeno hipertenzijo (visok krvni tlak).

V teh primerih je potrebno zdravljenje skrbno nadzorovati. Vaš zdravnik naj redno ocenjuje klinično korist zdravila Memantin LEK.

Če imate ledvično okvaro (težave z ledvicami), naj vaš zdravnik skrbno nadzira delovanje ledvic in po potrebi ustrezno prilagodi odmerke memantina.

Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravil, kot so amantadin (za zdravljenje Parkinsonove bolezni), ketamin (običajno se uporablja kot anestetik), dekstrometorfan (običajno se uporablja za zdravljenje kašlja) in ostali zaviralci receptorjev NMDA.

Otroci in mladostniki

Zdravila Mamantin LEK ne priporočajo otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Memantin LEK

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, pridobljena brez recepta.

Posebno v primeru, da skupaj z zdravilom Memantin LEK jemljete naslednja zdravila, se učinki le teh lahko spremenijo in bo morda vaš zdravnik moral prilagoditi odmere:

- amantadin, ketamin, dekstrometorfan
- dantrolen, baklofen
- cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin, nikotin
- hidroklorotiazid (ali kombinacije zdravil, ki vsebujejo hidroklorotiazid)
- antiholinergiki (zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje motenj gibanja in trebušnih krčev)
- antikonvulzivi (zdravila za preprečevanje ali lajšanje epileptičnih krčev)
- barbiturati (zdravila, ki se na splošno uporabljajo kot uspavala)
- dopaminergični agonisti (učinkovine kot so L-dopa, bromokriptin)
- nevroleptiki (zdravila za zdravljenje duševnih motenj)
- peroralni antikoagulant

V primeru, da ste sprejeti v bolnišnico, obvestite zdravnika, da jemljete zdravilo Memantin LEK.

Zdravilo Memantin LEK skupaj s hrano in pijačo

Obvestite zdravnika, če ste pred kratkim spremenili ali če nameravate bistveno spremeniti prehrano (npr. če preidete iz običajne hrane na strogo vegetarijansko prehrano), ali če imate ledvično tubularno acidozo (preveliko količino kislih spojin v krvi zaradi renalne disfunkcije (slabega delovanja ledvic)) ali če imate hudo vnetje sečil (strukture po kateri se prenaša seč). V teh primerih bo zdravnik morda prilagodil odmerek vašega zdravila.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Uporaba memantina pri nosečnicah ni priporočljiva.

Dojenje

Ženske, ki jemljejo zdravilo Memantin LEK, ne smejo dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vaš zdravnik vam bo povedal, če zaradi vaše bolezni lahko varno vozite in varno upravljate stroje. Prav tako Memantin LEK lahko vpliva na vašo sposobnost odzivanja, zato se vožnja in upravljanje strojev ne priporoča.

Memantin LEK vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableta, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Memantin LEK

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Odmerek

Za odrasle in starejše je priporočeni odmerek zdravila Memantin LEK 20 mg enkrat dnevno.

Da bi zmanjšali nevarnost pojava neželenih učinkov, odmerek dosegate postopoma, po priporočilu sledeče sheme dnevnega odmerjanja:

1. teden	polovica 10 mg tablete
2. teden	ena 10 mg tableta
3. teden	ena in pol 10 mg tableta
4. teden in naprej	dve 10 mg tableti ali ena 20 mg tableta enkrat dnevno

Običajni začetni odmerek je polovica 10 mg tablete enkrat dnevno (1 x 5 mg) v prvem tednu. V drugem tednu povišamo odmerek na eno 10 mg tableto enkrat dnevno (1 x 10 mg) in v tretjem tednu na 1 in ½ 10 mg tablete enkrat dnevno. Od četrtega tedna naprej je običajen odmerek 2 tableti enkrat dnevno (1 x 20 mg).

Odmerek pri bolnikih z ledvično okvaro

Če imate ledvično okvaro, vam bo zdravnik prilagodil odmerek v skladu z vašim stanjem. V teh primerih bo zdravnik nadzoroval ledvično delovanje v določenih časovnih presledkih.

Način jemanja

Zdravilo Memantin LEK jemljite peroralno enkrat dnevno. Da bi vam zdravilo koristilo, ga morate jemati redno vsak dan ob istem času. Tablete pogoltnite z manjšo količino vode. Tablete lahko jemljete s hrano ali brez.

Trajanje zdravljenja

Zdravilo Memantin LEK jemljite tako dolgo, kot vam pomaga in se ne pojavijo neželeni učinki, ki jih ne prenašate. Vaš zdravnik naj redno preverja učinek zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Memantin LEK, kot bi smeli

- Na splošno zaužitje večjega odmerka zdravila Memantin LEK ne bi smelo imeti škodljivih posledic. Morda boste občutili bolj izražene znake, ki so opisani v poglavju 4. »Možni neželeni učinki«.
- Če ste zaužili prevelik odmerek zdravila Memantin LEK, obvestite svojega zdravnika, ker boste morda potrebovali zdravniško obravnavo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Memantin LEK

- Če ste ugotovili, da ste pozabili vzeti predpisani odmerek zdravila Memantin LEK, počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojo zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Na splošno so opaženi neželeni učinki blagi do zmerni.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol, zaspanost, zaprtje, zvišane vrednosti testov jetrne funkcije, omotica, motnje ravnotežja, zasoplost, visok krvni tlak in preobčutljivost za zdravilo

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- utrujenost, glivična okužba, zmedenost, halucinacije, bruhanje, neobičajna hoja, odpoved srca in krvni strdki v venah (tromboza/tromboembolija)

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- epileptični napadi

Neznana pogostnost (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- vnetje trebušne slinavke, vnetje jeter (hepatitis) in psihotične reakcije

Obstaja povezava med Alzheimerjevo boleznijo in depresijo, samomorilnimi mislimi in samomorom. Pri bolnikih, zdravljenih z memantinom, so poročali o teh dogodkih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila

5. Shranjevanje zdravila Memantin LEK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na pretisnem omotu poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Memantin LEK

- Učinkovina je memantinijev klorid.
Ena tableta vsebuje 10 mg memantinijevega klorida, kar ustreza 8,31 mg memantina.
Ena tableta vsebuje 20 mg memantinijevega klorida, kar ustreza 16,62 mg memantina.

- Pomožne snovi so:

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza, premrežen natrijev karmelozat, brezvoden koloidni silicijev dioksid in magnezijev stearat.

10mg:

Filmska obloga: polivinilalkohol, makrogol 3350, titanov dioksid (E 171), smukec in rumen železov oksid (E 172).

20mg:

Filmska obloga: polivinilalkohol, makrogol 3350, titanov dioksid (E 171), smukec, rumen železov oksid (E 172) in rdeč železov oksid (E 172).

Izgled zdravila Memantin LEK in vsebina pakiranja

Memantin LEK 10 mg filmsko obložene tablete so rumene, ovalne, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Memantin LEK 20 mg filmsko obložene tablete so blede rdeče, ovalne, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani. Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete.

Memantin LEK 10 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih iz PVC / PVDC-aluminija s 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 in 112 tablet.

Memantin LEK 20 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih iz PVC / PVDC-aluminija s 28, 30, 42, 56, 98 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Sandoz n.v./s.a.

Tél/Tel: +32 2 722 97 81

България

Sandoz d.d Representative office

Тел.: + 359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: + 420 225 775 111

Danmark

Sandoz A/S

Tel: + 45 6395 1000

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 08024 902-4513

Eesti Sandoz d.d. Estonia

Tel: + 372 6652405

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: + 370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz n.v./s.a.

Tel: + 32 2 722 97 81

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: + 36 1 430 2896

Malta

Cherubino LTD

Tel: + 356 21 343 270

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: + 31 (0)36 5241600

Norge

Sandoz A/S

Tlf: + 45 6395 1000

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
Tel: +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

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

Slovenska 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.