

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Marbodin 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

Bele, tanjše na sredini, bikonveksne, 10 mm x 5,6 mm filmsko obložene tablete, z razdelilno zarezo na obeh straneh in vtisnjeno številko '1 0' na eni strani.

Tableto se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje naj prične in nadzoruje zdravnik, ki ima izkušnje z diagnozo in zdravljenjem Alzheimerjeve bolezni. Zdravljenje naj se začne le, če je na voljo ustrezna oseba, ki bo skrbela za bolnika in spremljala redno jemanje zdravila. Diagnozo je treba postaviti v skladu z veljavnimi smernicami. Prenašanje in odmerjanje memantina je treba redno ocenjevati, najbolje v prvih treh mesecih po začetku zdravljenja. Klinično korist memantina in prenašanje zdravljenja je potrebno ocenjevati v skladu s trenutno veljavnimi kliničnimi smernicami. Vzdrževalno zdravljenje lahko nadaljujemo, dokler obstaja korist za bolnika in dokler ga bolnik prenaša. Ko ni več dokazov o zdravitnem učinku ali če bolnik zdravljenja ne prenaša, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja z memantinom.

Odrasli

Prilagajanje odmerka

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

1. teden (1.–7. dan)

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

2. teden (8.–14. dan)

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

3. teden (15.–21. dan)

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

Od 4. tedna dalje:

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

Vzdrževalni odmerek

Priporočeni vzdrževalni odmerek je 20 mg memantina na dan.

Starejši

Na podlagi kliničnih študij je priporočeni odmerek za bolnike, starejše od 65 let, 20 mg memantina na dan (dve 10-miligramski filmsko obloženi tableti enkrat na dan), kot je opisano zgoraj.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Marbodin pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (kreatininski očistek 50–80 mL/min) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek 30–49 mL/min) naj bo dnevni odmerek 10 mg memantina. Če bolnik zdravljenje dobro prenaša, lahko odmerek po najmanj sedmih dneh zdravljenja povečamo na največ 20 mg memantina na dan, po standardni titracijski shemi. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek 5–29 mL/min) naj bo dnevni odmerek 10 mg memantina.

Okvara jeter

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

Način uporabe

Zdravilo Marbodin je treba jemati enkrat na dan, vsak dan ob istem času. Bolnik lahko filmsko obložene tablete zaužije s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost se priporoča pri bolnikih z epilepsijo, s konvulzijami v anamnezi ali pri bolnikih, ki so nagnjeni k epilepsiji.

Sočasni uporabi drugih antagonistov N-metil-D-aspartata (NMDA), kot so amantadin, ketamin ali deksmetorfan, se je treba izogniti. Te učinkovine delujejo na isti receptorski sistem kot memantin,

zato so lahko neželeni učinki (zlasti na osrednje živčevje) pogostejši in bolj izraženi (glejte tudi poglavje 4.5).

Kadar so prisotni nekateri dejavniki, ki lahko zvišajo pH urina (glejte poglavje 5.2 Izločanje), je potrebno skrbno spremljanje bolnika. Med te dejavnike spadajo izrazite spremembe v prehranjevanju, npr. prehod z običajne prehrane na vegetarijansko ali čezmerno zaužitje alkalno delujočih snovi proti želodčni kislini. Prav tako se pH urina lahko zviša pri ledvični tubularni acidozi ("renal tubular acidosis" - RTA) ali pri hudi okužbi mehurja, ki jo povzročajo bakterije rodu *Proteus*.

V večini kliničnih preskušanj so bili izključeni bolniki z nedavnim srčnim infarktom, dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA III–IV) ali neurejeno hipertenzijo. Posledično so na voljo le omejeni podatki, zato priporočamo skrben nadzor bolnikov z omenjenimi obolenji.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, 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 učinki L-dope, dopaminergičnih agonistov in antiholinergikov lahko okrepijo ob sočasnem zdravljenju z antagonisti NMDA kot je memantin. Učinki barbituratov in nevroleptikov so lahko zmanjšani. Sočasno dajanje memantina in spazmolitikov, dantrolena in baklofena, lahko spremeni njihove učinke, zato bo morda treba prilagoditi odmerke.
- Sočasni uporabi memantina in amantadina se je treba izogniti, ker lahko pride do pojava farmakotoksične psihoze. Obe učinkovini sta kemijsko sorodna antagonista NMDA. Podobno velja za ketamin in deksrometorfan (glejte tudi poglavje 4.4). Na voljo je tudi objavljen klinični primer o morebitnem tveganju sočasne uporabe memantina in fenitoina.
- Druge zdravilne učinkovine, kot so cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin in nikotin, ki uporabljajo isti ledvični kationski transportni sistem kot amantadin, prav tako lahko interagirajo z memantinom, kar lahko poveča tveganje za porast plazemske vrednosti.
- Obstaja možnost zmanjšane serumske koncentracije hidroklorotiazida (HCT) ob sočasni uporabi memantina in HCT oziroma kakršnikoli kombinaciji s HCT.
- V okviru izkušenj v obdobju trženja so pri bolnikih, ki so bili sočasno zdravljeni z varfarinom, poročali o osamljenih primerih povečanja mednarodnega umerjenega razmerja ("international normalized ratio" - INR). Čeprav vzročna povezanost ni bila dokazana, je pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s peroralnimi antikoagulantmi, priporočljivo spremljanje protrombinskega časa ali INR.

V študijah farmakokinetike (PK) posameznega odmerka pri mladih zdravih osebah ni bilo opaziti medsebojnega delovanja zdravilna učinkovina-zdravilna učinkovina memantina z gliburidom/metforminom ali donepezilom.

V klinični študiji pri mladih zdravih posameznikih ni bilo opaziti pomembnega vpliva memantina na farmakokinetiko galantamina.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za memantin ni na voljo kliničnih podatkov pri nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravlilu. V študijah na živalih so ugotovili, da memantin lahko zavira intrauterino rast pri izpostavljenosti, ki je enaka ali le malo večja 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, vendar bi iz njegove lipofilnosti lahko sklepali, da se. Ženske, ki prejemajo memantin, naj ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zmerna do huda Alzheimerjeva bolezen je običajno vzrok za nesposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji. Tudi zdravilo Marbodin lahko blago ali zmerno vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji, zato je treba bolnike opozoriti, da morajo biti posebno previdni.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanih bolnikov z zmerno do hudo demenco, ki so zajela 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 jemala placebo, so bili omotica (6,3 % proti 5,6 %), glavobol (5,2 % proti 3,9 %), zaprtje (4,6 % proti 2,6 %), somnolenca (3,4 % proti 2,2 %) in hipertenzija (4,1 % proti 2,8 %).

V spodnji preglednici so navedeni podatki o neželenih učinkih memantina, zbrani v kliničnih študijah in od začetka trženja. V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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 ($< 1/10.000$), neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	glivične okužbe
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivost na zdravilo
Psihiatrične motnje	pogosti občasni občasni neznan pogostnost	zaspanost zmedenost halucinacije ¹ psihotične reakcije ²
Bolezni živčevja	pogosti pogosti občasni zelo redki	omotica motnje ravnotežja neobičajna hoja epileptični napadi
Srčne bolezni	občasni	srčno popuščanje
Žilne bolezni	pogosti občasni	hipertenzija venska tromboza/tromboembolija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	dispneja
Bolezni prebavil	pogosti občasni	zaprtje bruhanje

	neznana pogostnost	pankreatitis ²
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	povečane vrednosti testov jetrne funkcije
	neznana pogostnost	hepatitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti občasni	glavobol utrujenost

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

² Osamljeni 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 dogodkih poročali po začetku 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 Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih študij in izkušenj po prihodu zdravila na trg so na voljo le omejene izkušnje s prevelikim odmerjanjem.

Simptomi

Sorazmerno veliki preveliki odmerki (200 mg memantina na dan oziroma 105 mg memantina na dan, 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 memantina in pri neznanih odmerkih so se pri bolnikih pokazali simptomi povezani z osrednjim živčevjem (zmedenost, dremavost, somnolenca, vrtoglavica, vznemirjenost, agresivnost, halucinacije in motnje hoje) in/ali prebavili (bruhanje in driska).

V najhujšem primeru prevelikega odmerka je bolnik preživel peroralni vnos 2000 mg memantina z učinki na osrednje živčevje (desetdnevna koma, kasneje diplopija in vznemirjenost). Bolnika so zdravili simptomatsko in 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 z osrednjim živčevjem: nemir, psihoza, vidne halucinacije, nagnjenost h konvulzijam, somnolenca, stupor in nezavest.

Zdravljenje

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

Pri znakih in simptomih splošne čezmerne stimulacije osrednjega živčevja ("central nervous system" - CNS) je treba razmisliti o previdnem simptomatskem kliničnem zdravljenju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na živčevje, psihoanaleptiki, zdravila za zdravljenje demence, druga zdravila za zdravljenje demence, oznaka ATC: N06DX01.

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

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

Klinične študije

V temeljno klinično študijo samostojnega zdravljenja je bilo vključenih 252 bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo, ki so ob vključitvi pri kratkem preizkusu spoznavnih sposobnosti ("mini mental state examination" - MMSE) dosegli 3–14 točk. Po 6-mesečnem samostojnem zdravljenju 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, angl. "clinician's interview based impression of change"), $p = 0,025$; lestvici ADCS-ADLsev (vprašalnik vsakodnevnih aktivnosti, angl. "Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living"), $p = 0,003$; testi po SIB (sklop testov za hudo prizadetost, angl. "severe impairment battery"), $p = 0,002$).

Temeljna klinična študija memantina pri samostojnem zdravljenju bolnikov z blago do zmerno Alzheimerjevo boleznijo (skupna ocena pri MMSE ob vključitvi od 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: po lestvici za ocenjevanje Alzheimerjeve bolezni ("Alzheimer's disease assessment scale, ADAS-cog") ($p = 0,003$) in lestvici CIBIC-plus ($p = 0,004$) po 24 tednih ("last observation carried forward, LOCF"). V drugi študiji pri samostojnem zdravljenju pri blagi do zmerni Alzheimerjevi bolezni (skupna ocena pri MMSE ob vključitvi od 11 do 23 točk), je bilo zajetih in randomiziranih 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 pri MMSE ob vključitvi < 20 točk), ki je zajela šest študij III. faze, kontroliranih s placebom in trajajočih šest mesecev (vključno s študijami pri samostojnem zdravljenju ter študijami bolnikov, ki so dobivali stabilni odmerek zaviralcev acetilholinesteraze), je pokazala statistično značilen učinek v korist zdravljenja z memantinom na področjih spoznavnih funkcij ter globalnih in funkcionalnih domen. Pri bolnikih, kjer so ocenili hkratno poslabšanje vseh treh domen 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 domen (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 njegovo absorpcijo.

Porazdelitev

Ob dnevnih odmerkih po 20 mg memantina so v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene plazemske koncentracije memantina od 70 do 150 ng/mL (0,5 – 1 µmol), med posamezniki pa so velike razlike. Izračunali so, da je pri dnevnih odmerkih od 5 do 30 mg memantina razmerje med koncentracijo v cerebrospinalnem likvorju ("cerebrospinal fluid" - CSF) 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 izvorni (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 P₄₅₀.

V študiji s peroralnim ¹⁴C-memantinom 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. V primeru alkalnega urina lahko pride do zmanjšane hitrosti izločanja memantina za 7- do 9-krat (glejte poglavje 4.4). Alkalizacija urina lahko nastopi po izraziti spremembi v prehrani, npr. po prehodu z običajne prehrane na vegetarijansko, ali pri čezmernem zaužitju alkalnih učinkovin za uravnavanje želodčne kisline.

Linearnost

Študije na zdravih prostovoljcih so pokazale, da ima memantin linearno farmakokinetiko pri odmerkih, velikih od 10 do 40 mg.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

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

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 povzročajo zelo veliko maksimalno plazemsko koncentracijo. Pred vakuolizacijo in nekrozo so se pojavili ataksija in drugi predklinični znaki. Ker ti učinki niso bili opaženi v dolgotrajnih študijah pri glodavcih ali drugih živalih, je klinična pomembnost teh pojavov neznana.

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

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

V standardnih poskusih niso opazili genotoksičnosti. V študijah na miših in podganah, ki so potekale vso življenjsko dobo, niso opazili karcinogenosti. Memantin ni bil teratogen pri podganah in kuncih,

niti pri odmerkih, toksičnih za mater, prav tako niso opazili neželenih učinkov na plodnost. Pri podganah so pri odmerkih, ki so bili primerljivi ali malo večji kot pri ljudeh, ugotovili zmanjšano rast ploda.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete:

polivinilalkohol
titanov dioksid (E 171)
makrogol (3350)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (PVC/PE/PVDC in aluminij) vsebujejo 10, 14, 15 ali 20 tablet v pretisnem omotu. V škatli je po 28, 30, 50, 56 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki (PVC/PE/PVDC in aluminij) vsebujejo 10 x 1, 14 x 1, 15 x 1 ali 20 x 1 tablet v pretisnem omotu. V škatli je po 28, 30, 50, 56, 98 ali 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 Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

H/14/00965/001-005, H/14/00965/008-012, H/14/00965/015

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.01.2014

Datum zadnjega podaljšanja: 09.07.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 8. 2020