

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Memando 10 mg filmom obložene tablete

Memando 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Memando 10 mg filmom obložene tablete

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka filmom obložena tableta sadrži 48,88 mg laktoze (u obliku hidrata).

Memando 20 mg filmom obložene tablete

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka filmom obložena tableta sadrži 97,76 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Memando 10 mg filmom obložene tablete

Bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani (dužina tablete: 12,2 – 12,9 mm, debljina: 3,5 – 4,5 mm). Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Memando 20 mg filmom obložene tablete

Bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s dimenzijama (dužina tablete: 15,7 – 16,4 mm, debljina: 4,7 – 5,7 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije.

Terapiju treba započeti samo ako je dostupan njegovatelj koji će redovito nadzirati bolesnikovo uzimanje lijeka. Dijagnozu treba postaviti prema važećim smjernicama.

Podnošljivost i doziranje memantina treba redovito ponovno procjenjivati, po mogućnosti unutar tri mjeseca od početka liječenja. Nakon toga, klinička korist memantina i podnošljivost liječenja trebaju biti redovito ponovno procjenjivane u skladu s kliničkim smjernicama. Terapija održavanja može se nastaviti toliko dugo dok je terapijska korist povoljna i dok bolesnik dobro podnosi liječenje

memantinom. Kada više ne postoji dokaz terapijskog učinka ili ako bolesnik ne podnosi liječenje, treba razmotriti prekid liječenja memantinom.

Odrasli

Titriranje doze

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

1. tjedan (1.-7. dan)

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

2. tjedan (8.-14. dan)

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

3. tjedan (15.-21. dan)

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

Od 4. tjedna nadalje

Bolesnik treba uzimati dvije filmom obložene tablete od 10 mg (20 mg) ili jednu filmom obloženu tabletu od 20 mg dnevno.

Doza održavanja

Preporučena doza održavanja je 20 mg dnevno.

Starije osobe

Na temelju kliničkih ispitivanja, preporučena doza za bolesnike starije od 65 godina iznosi 20 mg dnevno (dvije filmom obložene tablete od 10 mg ili jednu filmom obloženu tabletu od 20 mg jednom dnevno), kao što je gore opisano.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

Primjena Memanda u djece mlađe od 18 godina se ne preporučuje zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Način primjene

Memanda je potrebno primjenjivati peroralno jednom dnevno i potrebno ga je uzimati svaki dan u isto vrijeme. Filmom obložene tablete mogu se uzimati sa ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se oprez u bolesnika s epilepsijom, konvulzijama u anamnezi ili bolesnicima s

predisponirajućim čimbenicima za pojavu epilepsije.

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

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

Iz većine kliničkih ispitivanja bili su isključeni bolesnici koji su nedavno imali infarkt miokarda, nekompenzirano kongestivno zatajenje srca (NYHA III-IV) ili nekontroliranu hipertenziju. Posljedično, dostupni su samo ograničeni podaci te je potrebno pažljivo nadzirati bolesnike s navedenim stanjima.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

Nuspojave memantina vezane za plodnost muškaraca ili žena nisu bile opažene.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Umjereni do teška Alzheimerova bolest obično uzrokuje oštećenje sposobnosti upravljanja vozilima i kompromitira sposobnost rada sa strojevima. Nadalje, Memando malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, stoga ambulantne bolesnike treba upozoriti da na to obrate posebnu pozornost.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Tablični popis nuspojava

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

Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava, koristeći iduću konvenciju: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar pojedine skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		gljivične infekcije		
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost na lijek			
Psihijatrijski poremećaji	somnolencija	konfuzija halucinacije ¹		psihotične reakcije ²
Poremećaji živčanog sustava	omaglica poremećaji ravnoteže	abnormalni hod	napadaji	
Srčani poremećaji		zatajenje srca		
Krvožilni	hipertenzija	venska		

poremećaji		tromboza/tromboembolija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja			
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija	povraćanje		pankreatitis ²
Poremećaji jetre i žuči	povišeni rezultat testa jetrene funkcije			hepatitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	glavobolja	umor		

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

² Izolirani slučajevi prijavljeni iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

Alzheimerova bolest povezuje se s depresijom, samoubilačkim mislima i samoubojstvom. Ove nuspojave su prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih memantinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet dostupno je samo ograničeno iskustvo u vezi s predoziranjem.

Simptomi

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

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

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

Liječenje

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

U slučaju znakova i simptoma općenite pretjerane stimulacije središnjeg živčanog sustava (SŽS), treba

razmotriti pažljivo simptomatsko kliničko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

U ljudi je oko 80% memantina u cirkulaciji prisutno u nepromijenjenom obliku. Glavni metaboliti u ljudi su N-3,5-dimetil-gludantan, izomerna mješavina 4- i 6-hidroksi-memantina i 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Nijedan od navedenih metabolita ne pokazuje NMDA-antagonističku aktivnost. *In vitro* nije otkriven metabolizam kataliziran citokromom P 450. U ispitivanju u kojem je korišten peroralno primijenjen ¹⁴C-memantin, uklonjeno je prosječno 84% doze unutar 20 dana, više od 99% izlučeno je putem bubrega.

Eliminacija

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

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

Linearnost

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

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk
magnezijev stearat

Film ovojnica:

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer (1:1) 30 postotna raspršina
talk
triacetin
simetikon, emulzija

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PVDC//Al): 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 ili 112 filmom obloženih tableta, u kartonskoj kutiji.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Memando 10 mg: HR-H-146316274

Memando 20 mg: HR-H-836211230

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07.06.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 02.07.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02.07.2020.