

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Memantin Pliva 10 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka 10 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg memantinklorida.  
Za pomoćne tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Memantin Pliva 10 mg filmom obložene tablete su sive, duguljaste, dvostruko ispupčene filmom obložene tablete s brojem «10» i urezom između brojeva na jednoj strani tablete, te slovima «MM» i urezom između slova na drugoj strani tablete.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

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

##### Doziranje

Liječenje treba započeti samo ako je dostupan njegovatelj koji će redovito nadzirati kako bolesnik uzima lijek. Dijagnozu je potrebno 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. Da bi se smanjio rizik od nuspojava, doza održavanja postiže se povećavanjem doze za po 5 mg tjedno tijekom prva tri 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) dnevno.

### Doza održavanja

Preporučena doza održavanja je 20 mg dnevno.

### *Starije osobe*

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

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50 – 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 - 49 ml/min) dnevna doza treba 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. Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 5 – 29 ml/min) dnevna doza bi trebala biti 10 mg dnevno.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A i Child-Pugh B) nije potrebna prilagodba doze. Nisu dostupni podaci o primjeni memantina kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Ne preporučuje se primjena lijeka Memantin Pliva kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

### *Pedijatrijska populacija*

Memantin se ne preporučuje djeci mlađoj od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i učinkovitosti.

### Način primjene

Memantin Pliva tablete treba primjenjivati jednom dnevno i potrebno ih 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 kod bolesnika s epilepsijom, konvulzijama u anamnezi te kod bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za pojavu epilepsije.

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

Nekih čimbenici koji mogu povisiti pH mokraće (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. Uz to,

pH mokraće 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. Zbog toga su dostupni samo ograničeni podaci te je stoga potrebno pažljivo nadzirati bolesnike s navedenim stanjima.

#### *Pomoćne tvari*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Zbog farmakoloških učinaka i mehanizma djelovanja memantina, moguće su slijedeće interakcije:

- Način djelovanja L-dopa, dopaminergičnih antagonista i antikolinergika upućuje na mogućnost da se pojačaju njihovi učinci pri istodobnoj primjeni s NMDA antagonistima poput memantina. Učinci barbiturata i neuroleptika mogu biti smanjeni. Pri istodobnoj primjeni memantina sa spazmoliticima, dantrolenom ili baklofenom, može se promijeniti njihov učinak te će možda biti potrebna prilagodba doze.
- Zbog rizika od farmakotoksične psihoze, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu memantina s amantadinom. Oba spoja su kemijski srodni NMDA-antagonisti. Isto bi moglo vrijediti i za ketamin i deksrometorfan (vidjeti također dio 4.4.). Objavljen je jedan slučaj o mogućem riziku također za kombinaciju memantina i fenitoina.
- Drugi lijekovi, kao što su cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin i nikotin, koji koriste isti sustav bubrežnog kationskog transporta kao i amantadin, također bi mogli stupiti u interakciju s memantinom i dovesti do potencijalnog rizika povišenja njegove koncentracije u plazmi.
- Kada se memantin daje istodobno s hidroklorotiazidom (HCT) ili bilo kojom kombinacijom koja uključuje HCT, postoji mogućnost smanjenja koncentracija HCT-a u serumu.
- Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su izolirani slučajevi povišenja međunarodno ujednačenog omjera (INR-a) kod bolesnika koji su istodobno liječeni varfarinom. Iakouzročna povezanost nije utvrđena, preporučuje se pažljivo praćenje protrombinskog vremena, odnosno INR-a, kod bolesnika koji se istovremeno liječe oralnim antikoagulansima.

U farmakokinetičkim ispitivanjima (PK) u kojima su primijenjene pojedinačne doze kod 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 sadrži 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 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**

Umjerena do teška Alzheimerova bolest obično umanjuje sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nadalje, memantin ima blagi ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, pa 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 učestalost 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

U tablici niže navedeni su podaci o nuspojavama prikupljenim tijekom kliničkih ispitivanja s memantinom i nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $\leq 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $\leq 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $\leq 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar pojedine skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
Infekcije i infestacije	manje često	gljivične infekcije
Poremećaji imunološkog sustava	često	preosjetljivost na lijek
Psihijatrijski poremećaji	često	somnolencija
	manje često	konfuzija
	manje često	halucinacije <sup>1</sup>
	nepoznato	psihotične reakcije <sup>2</sup>
Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica
	često	poremećaji ravnoteže
	manje često	abnormalni hod
	vrlo rijetko	napadaji
Srčani poremećaji	manje često	zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija
	manje često	venska tromboza/tromboembolija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i	često	dispneja

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
sredoprsta		
Poremećaji probavnog sustava	često	konstipacija
	manje često	povraćanje
	nepoznato	pankreatitis <sup>2</sup>
Poremećaji jetre i žuči	često	povišeni rezultat testa jetrene funkcije
	nepoznato	hepatitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene lijeka	često	glavobolja
	manje često	umor

<sup>1</sup> Halucinacije su uglavnom uočene kod bolesnika s teškom Alzheimerovom bolešću.

<sup>2</sup> Izolirani slučajevi prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet.

Alzheimerova bolest je povezuje se s depresijom, suicidalnim mislima i suicidom. Ove nuspojave su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet kod 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

#### **4.9. Predoziranje**

Iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva dostupno je samo ograničeno iskustvo u vezi s predoziranjem.

##### Simptomi

Razmjerno velika predoziranja (200 mg, odnosno 105 mg/dan tijekom tri dana) povezana su ili samo sa simptomima umora i slabosti i/ili s proljevom, ili simptoma uopće nije bilo. U slučajevima predoziranja dozom manjom od 140 mg ili nepoznatom dozom, u bolesnika su uočeni simptomi povezani sa središnjim živčanim sustavom (konfuzija, uspavanost, somnolencija, vrtoglavica, agitacija, agresija, halucinacije i poremećaj hoda) i/ili gastrointestinalni simptomi (povraćanje i proljev).

U najekstremnijem slučaju predoziranja, bolesnik je preživio peroralno uzimanje ukupne količine od 2000 mg memantina, uz učinke na središnji živčani sustav (koma tijekom 10 dana, kasnije diplopija i agitacija). Bolesnika 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 oralno uzeo 400 mg memantina. Javili su se simptomi povezani sa središnjim živčanim sustavom, tj. nemir, psihoza, vizualne halucinacije, prokonvulzivnost, somnolencija, stupor i besvjesno stanje.

##### Liječenje

U slučaju predoziranja liječenje treba biti simptomatsko. Nema specifičnog antidota za intoksikaciju ili predoziranje. Treba primijeniti standardne kliničke postupke za uklanjanje djelatne tvari, npr. ispiranje želuca, primjenu medicinskog ugljena (prekidanje potencijalno enterohepatične recirkulacije), zakiseljavanje urina i 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.

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

Memantin je nekompetitivni antagonist NMDA-receptora, umjerenoga afiniteta i ovisan o voltaži. Modulira učinke patološki povišenih toničkih razina glutamata koje mogu dovesti do disfunkcije neurona.

#### Klinička ispitivanja

Pivotalno ispitivanje monoterapije u populaciji bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (početne vrijednosti kratkog testa određivanja mentalnog statusa (MMSE) bile su 3-14) uključivalo je ukupno 252 ambulantna bolesnika. Ispitivanje je pokazalo povoljne učinke liječenja memantinom u usporedbi s placebom nakon 6 mjeseci (analiza opserviranih slučajeva za promjene bazirane na dojmu kliničara nakon intervjua (CIBIC-plus):  $p=0,025$ ; kooperativno ispitivanje Alzheimerove bolesti – aktivnosti svakodnevnog života (ADCS-ADLsev):  $p=0,003$ ; skup znakova teške onesposobljenosti (SIB):  $p=0,002$ ).

Pivotalno ispitivanje memantina kao monoterapije u liječenju blage do umjerene Alzheimerove bolesti (početne vrijednosti ukupnog MMSE od 10 do 22) uključivalo je 403 bolesnika. U bolesnika koji su liječeni memantinom uočen je statistički značajno bolji učinak u pogledu primarnih ishoda u usporedbi s onima koji su primali placebo: skala procjene Alzheimerove bolesti (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) i CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) u 24.-tom tjednu liječenja (zadnje opažanje preneseno nadalje (LOCF)). 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.

Meta-analiza u bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (ukupni MMSE < 20) uključenih u šest placebo kontroliranih ispitivanja faze III. u trajanju od 6 mjeseci (uključujući ispitivanja monoterapije 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 prevenciji 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

Apsolutna bioraspoloživost memantina je oko 100 %. Vrijednost  $T_{max}$  je između 3 i 8 sati. Nema pokazatelja koji bi upućivali na to da hrana utječe na apsorpciju memantina.

#### Distribucija

Pri dnevnim dozama od 20 mg postignute su plazmatske koncentracija memantina u stanju

dinamičke ravnoteže u rasponu od 70 do 150 ng/ml (0,5 - 1  $\mu$ mol), uz velike interindividualne razlike. Pri primjeni dnevnih doza od 5 do 30 mg, izračunat je srednji omjer cerebrospinalni likvor (CSL)/serum od 0,52. Volumen raspodjele iznosi oko 10 l/kg. Oko 45 % memantina veže se na proteine plazme.

#### Biotransformacija

Kod ljudi je oko 80% memantina u cirkulaciji prisutno u nepromijenjenom obliku. Glavni metaboliti kod ljudi su N-3,5-dimetil-gludantan, smjesa izomera 4- i 6-hidroksi-memantina, te 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Nijedan od tih metabolita ne pokazuje antagonističku NMDA aktivnost. *In vitro* nije uočen metabolizam kataliziran citokromom P450.

U ispitivanju u kojem se oralno davao  $^{14}$ C-memantin, u prosjeku se 84 % primijenjene doze izlučilo unutar 20 dana, od toga više od 99 % putem bubrega.

#### Eliminacija

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

Prolaz kroz bubrežne obuhvaća i tubularnu reapsorpciju, vjerojatno posredovanu proteinima za prijenos kationa. Stopa bubrežne eliminacije memantina u uvjetima alkalnog urina može biti smanjena za faktor od 7 do 9 (vidjeti dio 4.4). Alkalizacija urina može nastupiti zbog drastičnih promjena prehrane, npr. pri prijelazu s mesne na vegetarijansku prehranu ili pri unošenju velikih količina 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 cerebrospinalnoj tekućini (CSL-u) odgovaraju  $k_i$  - vrijednosti ( $k_i$  = konstanta inhibicije) memantina, koja u frontalnom korteksu kod ljudi iznosi 0,5  $\mu$ mol.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Kratkoročna ispitivanja u štakora pokazala su da je memantin, kao i ostali NMDA antagonisti, uzrokovao vakuolizaciju neurona i nekrozu (Olney lezije) samo nakon doza koje su dovodile do vrlo visokih vršnih serumskih koncentracija. Vakuolizaciji i nekrozi prethodili su ataksija i drugi neklinički znakovi. Budući da ti učinci nisu uočeni u dugoročnim ispitivanjima ni u glodavaca ni u ostalih pokusnih životinja, klinički značaj tih nalaza nije poznat.

U ispitivanjima toksičnosti primjenom ponovljenih doza kod glodavaca i pasa, no ne i u majmuna, nekonzistentno su se javljale očne promjene. Specifičnim oftalmoskopskim pregledima u kliničkim ispitivanjima memantina nisu otkrivene nikakve promjene na očima.

Kod glodavaca je uočena fosfolipidoza u plućnim makrofagima zbog nakupljanja memantina u lizosomima. Zna se da taj učinak imaju i drugi lijekovi s kationskim amfifilnim svojstvima. Možda postoji veza između toga nakupljanja i vakuolizacije uočene u plućima. Taj je učinak primijećen samo kod primjene viskih doza kod 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 kod štakora i kunića, čak ni materinalno toksičnih doza, a nisu zamijećeni niti štetni učinci memantina na plodnost. Kod štakora je zabilježeno smanjenje rasta fetusa pri izloženosti dozama jednakim ili nešto višim od onih primijenjenih kod ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična  
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni  
karmelozanatrij, umrežena  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

#### Ovojnica (Opadry II 45F27505 Grey):

hipromeloza  
polidekstroza  
titanijev dioksid (E 171)  
makrogol 4000  
željezov oksid, crni (E 172)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

30 filmom obloženih tableta u blisteru (PVC /PVDC/Al)  
60 filmom obloženih tableta u blisteru (PVC /PVDC/Al).

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb

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

HR-H-066305320



**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 12. svibnja 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. rujna 2014.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

05.03.2021.