

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Memando[®], 10 mg, film tablete

Δ

Memando[®], 20 mg, film tablete

INN: memantin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Memando, 10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg memantina (u obliku memantin-hidrohlorida).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 51,45 mg laktoze, monohidrata.

Memando, 20 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 20 mg memantina (u obliku memantin-hidrohlorida).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 102,9 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Memando, 10 mg, film tablete

Bele, ovalne, bikonveksne film tablete sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani. Tableta se može podeliti na jednake delove.

Memando, 20 mg, film tablete

Bele, duguljaste, bikonveksne film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija pacijenata sa umerenim do teškim oblikom Alchajmerove bolesti.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da uvede i nadzire lekar sa iskustvom u dijagnozi i tretmanu Alchajmerove demencije.

Doziranje

Terapiju treba započeti samo ako je dostupan negovatelj koji će redovno nadzirati uzimanje leka od strane pacijenta. Dijagnozu treba postaviti u skladu sa važećim smernicama.

Podnošljivost i doziranje memantina je potrebno redovno procenjivati, po mogućstvu unutar 3 meseca od početka terapije. Nakon toga, klinička korist primene memantina i podnošljivost terapije od strane pacijenta treba da budu redovno ponovo procenjivani u skladu sa važećim kliničkim vodičima. Terapija održavanja može se nastaviti tokom dužeg vremenskog perioda ako postoji terapijska korist i dok pacijent dobro podnosi terapiju memantinom. Prekid terapije memantinom treba razmotriti kada više ne postoji dokaz o terapijskom dejstvu ili ako pacijent loše podnosi terapiju.

Odrasli:

Titracija doze

Maksimalna dnevna doza je 20 mg dnevno. U cilju smanjivanja rizika od neželjenih dejstava, doza održavanja se postiže postepenim povećanjem doze od 5 mg nedeljno tokom prve 3 nedelje, na sledeći način:

Prva nedelja (dani 1-7):

Pacijent treba da uzima 5 mg dnevno tokom 7 dana, tj. jednu polovinu tablete od 10 mg.

Druga nedelja (dani 8-14):

Pacijent treba da uzima jednu film tabletu od 10 mg dnevno tokom 7 dana.

Treća nedelja (dani 15-21):

Pacijent treba da uzima 15 mg dnevno tokom 7 dana, tj. 1,5 tabletu od 10 mg.

Od četvrte nedelje nadalje:

Pacijent treba da uzima jednu film tabletu od 20 mg dnevno.

Doza održavanja:

Preporučena doza održavanja iznosi 20 mg dnevno.

Stariji pacijenti:

Na osnovu kliničkih ispitivanja, preporučena doza za pacijente starije od 65 godina je 20 mg dnevno, kao što je iznad opisano.

Oštećenje funkcije bubrega:

Kod pacijenata sa blago oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 50-80 mL/min) nije potrebno prilagođavanje doze.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-49 mL/min), dnevna doza treba da iznosi 10 mg. Ako se ova doza dobro podnosi nakon najmanje 7 dana terapije, doza se može povećati do 20 mg/dan, u skladu sa standardnom šemom titracije.

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 5-29 mL/min) dnevna doza treba da bude 10 mg.

Oštećenje funkcije jetre:

Kod pacijenata sa blago ili umereno oštećenom funkcijom jetre (*Child-Pugh A* i *Child-Pugh B*) nije potrebno prilagođavanje doze. Nisu dostupni podaci o primeni memantina kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre. Lek Memando se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Memando treba da se primenjuje jednom dnevno, svakog dana u isto vreme. Film tablete se mogu uzimati sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preporučuje se oprez kod pacijenata sa epilepsijom, konvulzijama u anamnezi i kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za epilepsiju.

Treba izbegavati uporednu primenu antagonista N-metil-D-aspartat (NMDA-antagonistima) receptora, kao što su amantadin, ketamin ili dekskrometorfan. Ove supstance deluju na isti receptorski sistem kao memantin i zato neželjena dejstva (uglavnom povezana sa CNS-om) mogu biti češća ili izraženija (videti takođe odeljak 4.5).

Faktori koji dovode do povećanja pH urina (videti odeljak 5.2 „Eliminacija“), zahtevaju pažljivo praćenje pacijenta. Ovi faktori uključuju drastične promene u ishrani, npr. prelaz sa ishrane koja sadrži meso na vegetarijansku ishranu, ili unos velikih količina želudačnih pufera za alkalizaciju. Osim toga, pH vrednost urina mogu povećati stanja renalne tubularne acidoze (RTA) ili teških infekcija urinarnog trakta uzrokovanih bakterijama vrste *Proteus*.

U većini kliničkih ispitivanja bili su isključeni pacijenti sa skorašnjim infarktom miokarda, dekompenzovanom kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA III-IV) ili nekontrolisanom hipertenzijom. Usled toga, dostupni podaci su ograničeni i pacijente sa ovim stanjima treba pažljivo nadzirati.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Memando sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim bolestima intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Usled farmakoloških efekata i mehanizma dejstva memantina, mogu se javiti sledeće interakcije:

- Mehanizam dejstva sugerise da uporedna primena NMDA-antagonista kao što je memantin može da pojača efekte L-dope, dopaminergičkih agonista i antiholinergika. Efekti barbiturata i neuroleptika mogu biti smanjeni. Uporedna primena memantina sa spazmolitičkim lekovima dantrolenom ili baklofenom može da modifikuje njihove efekte, tako da može biti neophodno prilagođavanje doze.
- Treba izbegavati uporednu primenu memantina i amantadina, zbog rizika od farmakotoksične psihoze. Obe supstance su hemijski srodni NMDA-antagonisti. Isto se može odnositi i na ketamin i dekskrometorfan (videti, takođe, odeljak 4.4). Objavljen je jedan prikaz slučaja o mogućem riziku od kombinovanja memantina i fenitoina.
- Ostali lekovi kao što su cimetidin, ranitidin, prokainamid, hinidin, hinin i nikotin, koji koriste isti katjonski transportni sistem u bubregu kao i amantadin, mogli bi takođe da stupe u interakciju sa memantinom, sa potencijalnim rizikom od povećanja koncentracija u plazmi.
- Postoji mogućnost smanjivanja serumskih vrednosti hidrohloriazida kada se memantin primeni uporedo sa hidrohloriazidom ili nekom kombinacijom koja sadrži ovaj diuretik.
- U postmarketinškom periodu zapaženi su izolovani slučajevi povećanja internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) kod pacijenata koji su uporedo primali varfarin. Iako uzročna povezanost nije utvrđena, preporučljivo je pažljivo praćenje protrombinskog vremena ili INR kod pacijenata koji uporedo primaju oralne antikoagulanse.

U farmakokinetičkim studijama sa primenom jedne doze na zdravim, mladim ispitanicima, nije uočena značajna interakcija memantina sa gliburidom/metforminom ili donepezilom.

U kliničkoj studiji na mladim zdravim ispitanicima nije uočen značajan efekat memantina na farmakokinetiku galantamina.

Memantin ne inhibiše enzime CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monoooksigenaze koje sadrže flavin, epoksid hidrolazu ili sulfataciju *in vitro*.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni memantina kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ukazuju na potencijal smanjivanja intrauterinog rasta izloženosti dozama istim ili nešto višim nego što su kod ljudi (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat. Memantin ne sme primenjivati tokom trudnoće, osim ukoliko je to neophodno.

Dojenje

Nije poznato da se memantin izlučuje u majčino mleko, ali uzimajući u obzir lipofilnost supstance, verovatnoća je povećana. Žene koje uzimaju memantin ne treba da doje.

Plodnost

Nisu zapažena neželjena dejstva memantina na plodnost kod muškaraca i žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Umerena do teška Alchajmerova bolest obično utiče na sposobnost vožnje i korišćenja mašina. Osim toga, lek Memando ima mali do umereni uticaj na sposobnost vožnje i upravljanje mašinama, tako da bi pacijenti trebalo da budu upozoreni na poseban oprez pri izvođenju ovih radnji.

4.8. Neželjena dejstva

U kliničkim ispitivanjima blage do teške demencije, u koja su bila uključena 1784 pacijenta koji su dobijali memantin i 1595 pacijenata koji su dobijali placebo, ukupna učestalost neželjenih dejstava pri upotrebi memantina nije se razlikovala od one pri upotrebi placeba; neželjena dejstva su obično bila blage do umerene težine.

Najčešća neželjena dejstva, čija je učestalost u grupi koja je dobijala memantin bila veća od učestalosti u grupi koja je dobijala placebo bile su vrtoglavica (6,3% u odnosu na 5,6%), glavobolja (5,2% u odnosu na 3,9%), opstipacija (4,6% u odnosu na 2,6%), somnolencija (3,4% u odnosu na 2,2%) i hipertenzija (4,1% u odnosu na 2,8%).

Neželjena dejstva, navedena u tabeli ispod prikupljena su u kliničkim ispitivanjima i posle stavljanja leka u promet. U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Neželjena dejstva su navedena prema klasama sistema organa i prema učestalosti rangiranoj na sledeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo retko ($< 1/10000$), nepoznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Infekcije i infestacije	Povremeno	Gljivične infekcije
Imunološki poremećaji	Često	Reakcija preosetljivosti na lek
Psihijatrijski poremećaji	Često	Somnolencija
	Povremeno	Konfuzija
	Povremeno	Halucinacije ¹
	Nepoznato	Psihotičke reakcije ²
Poremećaji nervnog sistema	Često	Vrtoglavica, poremećaj ravnoteže
	Povremeno	Abnormalan hod
	Vrlo retko	Konvulzije
Kardiološki poremećaji	Povremeno	Srčana insuficijencija
Vaskularni poremećaji	Često	Hipertenzija
	Povremeno	Venska tromboza/tromboembolizam

<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Često	Dispneja
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Često	Konstipacija
	Povremeno	Povraćanje
	Nepoznato	Pankreatitis ²
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Često	Povišene vrednosti funkcionalnih testova jetre
	Nepoznato	Hepatitis
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Često	Glavobolja
	Povremeno	Umor

¹ Halucinacije su većinom zapažene kod pacijenata sa teškom Alchajmerovom bolešću.

² Izolovani slučajevi prijavljeni u postmarketinškom periodu.

Alchajmerova bolest je povezana sa depresijom, suicidalnim mislima i suicidom. U postmarketinškom periodu ovi događaji su bili registrovani kod pacijenata tretiranih memantinom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškom periodu praćenja dostupne su ograničene informacije vezane za predoziranje.

Simptomi:

Relativno visoke doze (200 mg, odnosno 105 mg dnevno, tokom 3 dana) dovode se u vezu sa simptomima kao što su umor, slabost, i/ili dijareja, ili su bez simptoma.

U slučajevima predoziranja kod kojih je doza bila manja od 140 mg, ili nije bila poznata, kod pacijenata se javljaju simptomi u vezi sa centralnim nervnim sistemom (konfuzija, pospanost, somnolencija, vrtoglavica, agitacija, agresija, halucinacije, poremećaj hoda) i/ili gastrointestinalnim traktom (povraćanje i dijareja).

U najtežem slučaju predoziranja, pacijent je preživeo oralni unos ukupno 2000 mg memantina, uz znake trovanja centralnog nervnog sistema (koma u trajanju od 10 dana, uz kasniju pojavu diplopije i agitacije). Pacijent je primio simptomatsku terapiju i primenjena je plazmafereza. Pacijent se oporavio bez trajnih posledica.

U drugom slučaju težeg predoziranja pacijent je takođe preživeo i oporavio se. Pacijent je uzeo dozu od 400 mg memantina per os. Manifestovali su se simptomi trovanja centralnog nervnog sistema (nemir, psihoza, vizuelne halucinacije, prokonvulzivno stanje, somnolencija, stupor i gubitak svesti).

Terapija:

U slučaju predoziranja, tretman je simptomatski. Ne postoji specifičan antidot za slučaj intoksikacije ili predoziranja. Primenjuju se standardne kliničke procedure za uklanjanje leka, kao što su gastrična lavaža, primena medicinskog uglja (prekid potencijalne enterohepatičke recirkulacije), acidifikacija urina, forsirana

diureza.

U slučaju pojave simptoma i znakova preterane stimulacije centralnog nervnog sistema, treba pažljivo razmotriti adekvatno simptomatsko lečenje.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici; Ostali lekovi za terapiju demencije

ATC šifra: N06DX01

Postoji sve više dokaza da poremećaj glutamatergičke neurotransmisije, a posebno na NMDA receptorima, doprinosi kako ekspresiji simptoma, tako i progresiji bolesti kod neurodegenerativne demencije.

Memantin je voltažno zavisni, nekompetitivni antagonist NMDA receptora umerenog afiniteta. Moduliše efekte patološki povećanih toničkih nivoa glutamata, koji mogu dovesti do disfunkcije neurona.

Klinička ispitivanja

Osnovna studija primene memantina u monoterapiji u populaciji pacijenata sa umerenom do teškom Alchajmerovom bolešću (ukupni početni MMSE (engl. *mini mental state examination*, mini ispitivanje mentalnog stanja) skor 3-14) obuhvatila je 252 ambulantna pacijenta.

Ispitivanje je pokazalo korisne efekte memantina u poređenju sa placeboom nakon 6 meseci (analiza praćenih slučajeva CIBIC-plus (engl. *clinician's interview based impression of change*, procena promene bazirana na upitniku kliničkog lekara): $p=0,025$; ADCS-ADLsev (engl. *Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living*, kooperativna studija Alchajmerove bolesti-aktivnosti dnevnog života): $p=0,003$; SIB (engl. *severe impairment battery*, baterija teškog oštećenja): $p=0,002$).

Pivotalna studija primene memantina u monoterapiji u populaciji pacijenata sa blagom do umerenom Alchajmerovom bolešću (ukupni početni MMSE skor 10-22) obuhvatila je 403 pacijenta. Pacijenti tretirani memantinom pokazali su značajno bolje efekte u odnosu na placebo grupu u primarnim parametrima praćenja: ADAS-cog (engl. *Alzheimer's disease assessment scale*, skala procene Alchajmerove bolesti) ($p=0,003$) i CIBIC-plus ($p=0,004$) u 24. nedelji (LOCF, engl. *last observation carried forward*, poslednja opservacija sprovedena unapred). U drugom ispitivanju monoterapije kod blage do umerene Alchajmerove bolesti (ukupni početni MMSE skor 11-23) randomizovano je 470 pacijenata. U prospektivno definisanoj primarnoj analizi, nije dostignuta statistički značajna efikasnost praćenog primarnog parametra u 24. nedelji.

Meta-analiza pacijenata sa umerenom do teškom Alchajmerovom bolešću (ukupni MMSE skor < 20), iz šest placebo kontrolisanih, šestomesečnih ispitivanja III faze (uključena su ispitivanja monoterapije i ispitivanja kod pacijenata na stabilnoj dozi inhibitora acetilholinesteraze), pokazala je statistički značajan efekat memantina na praćene kognitivne, globalne i funkcionalne oblasti. Kada su identifikovani pacijenti sa uporednim pogoršanjem u sva tri oblasti, rezultati su pokazali statistički značajan efekat memantina u prevenciji pogoršanja, budući da je dvostruko više pacijenata tretiranih placeboom pokazalo pogoršanje u sve tri oblasti u odnosu na pacijente tretirane memantinom (21% u odnosu na 11%, $p<0,0001$).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija:

Apsolutna biološka raspoloživost memantina je približno 100%, a t_{max} između 3 i 8h. Nema podataka da hrana utiče na resorpciju memantina.

Distribucija:

Koncentracije memantina u plazmi u stanju ravnoteže pri dnevnim dozama od 20 mg iznose 70-150 nanograma/mL (0,5-1 mikromola), sa velikim individualnim varijacijama. Pri primeni dnevnih doza od

5 do 30 mg, dobijen je prosečan odnos koncentracija cerebrospinalna tečnost/serum od 0,52. Volumen distribucije iznosi oko 10 L/kg. Oko 45% memantina je vezano za proteine plazme.

Biotransformacija:

Kod čoveka, oko 80% cirkulišućeg memantina se nalazi u osnovnom obliku. Glavni metaboliti kod čoveka su N-3,5-dimetil-gludantan, izomerna mešavina 4- i 6-hidroksi memantina, i 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Nijedan od ovih metabolita ne pokazuje NMDA antagonističku aktivnost. *In vitro* nije zapažen metabolizam koji katalizuju enzimi citohrom P450. U ispitivanju u kome je korišćen oralno primenjeni 14C-memantin, prosečno 84% doze je detektovano u toku 20 dana, a više od 99% je izlučeno putem bubrega.

Eliminacija:

Memantin se eliminiše na mono-eksponencijalni način, sa krajnjim poluvremenom eliminacije ($t_{1/2}$) od 60 do 100 h. Kod dobrovoljaca sa normalnom funkcijom bubrega, ukupni klirens (Cl_{tot}) iznosi 170 mL/min/1,73 m², a deo ukupnog bubrežnog klirensa se postiže tubularnom sekrecijom.

Procesi kojima memantin podleže u bubrezima uključuju i tubularnu reapsorpciju, koju verovatno posreduju katjonski transportni proteini. Brzina eliminacije memantina preko bubrega može biti smanjena za faktor 7 do 9 u uslovima alkalnog urina (videti odeljak 4.4). Alkalizacija urina može da bude posledica drastičnih promena u dijeti, tj. prelaz sa ishrane koja sadrži meso na vegetarijansku ishranu, ili masivne ingestije alkalizujućih želudačnih pufera.

Linearnost:

Istraživanja na dobrovoljcima su pokazala linearnu farmakokinetiku u rasponu doza 10-40 mg.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike:

Pri dozi memantina od 20 mg dnevno, koncentracija u cerebrospinalnoj tečnosti odgovara k_i -vrednosti (k_i = konstanta inhibicije) memantina, što iznosi 0,5 mikromola u humanom frontalnom korteksu.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U kratkotrajnim ispitivanjima na pacovima, memantin, poput drugih NMDA-antagonista, izaziva neuronsku vakuolizaciju i nekrozu (*Olney-eve* lezije) samo posle doza koje vode do veoma visokih, maksimalnih koncentracija u serumu. Vakuolizaciji i nekrozi prethode ataksija i drugi preklinički znaci. Kako ovi efekti nisu zapaženi u dugotrajnim ispitivanjima na glodarima, niti kod ne-glodarskih vrsta, klinički značaj ovih nalaza nije poznat. Promene na oku u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza su nedosledno zabeležene kod glodara i pasa, ali ne i kod majmuna. Specifična oftalmoskopska ispitivanja u kliničkim studijama sa memantinom nisu otkrila bilo kakve promene na oku.

Kod glodara je zapažena fosfolipidoza u plućnim makrofagima usled akumulacije memantina u lizozomima. Ovaj efekat je poznat i za druge lekove sa katjonskim amfilnim osobinama. Moguće je da postoji povezanost između ove akumulacije i vakuolizacije videne u plućima. Efekat je zapažen samo pri visokim dozama kod glodara. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Testiranje memantina u standardnim ispitivanjima nije otkrilo genotoksičnost. U ispitivanjima tokom celog životnog veka miševa i pacova nisu nađeni dokazi o karcinogenom potencijalu. Memantin nije bio teratogen kod pacova i kunića, čak i pri dozama koje su toksične za ženku, niti je pokazao neželjena dejstva na fertilitet. Kod pacova je zapaženo smanjenje fetalnog rasta pri nivou izloženosti koji je identičan ili neznatno viši od ekspozicije čoveka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

laktoza, monohidrat

celuloza, mikrokristalna (E460)

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

talk (E553b)

magnezijum-stearat (E572)

Film omotač:

metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer (1:1), 30% emulzija (sastav: natrijum-laurilsulfat, polisorbata 80)
talk (E553b)
triacetin
simetikon emulzija

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PVDC//Al) sa 14 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 2 blistera od po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Memando, 10 mg, film tablete: 515-01-02628-18-001

Memando, 20 mg, film tablete: 515-01-02629-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 12.11.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 28.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.