

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MANTOMED 10 mg

MANTOMED 20 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

MANTOMED 10 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg memantínium-chloridu, čo zodpovedá 8,31 mg memantínu.

MANTOMED 20 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg memantínium-chloridu, čo zodpovedá 16,62 mg memantínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

MANTOMED 10 mg sú žlté podlhovasté bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách s rozmermi 5,6x11,1 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

MANTOMED 20 mg sú žlté okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom 10,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých pacientov s Alzheimerovou chorobou stredného až ťažkého stupňa.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať lekár, skúsený v diagnostike a liečbe Alzheimerovej demencie. Terapia sa má začať len vtedy, ak je opatrovník schopný pravidelne kontrolovať, ako pacient užíva lieky. Diagnóza má byť stanovená podľa súčasných diagnostických odporúčaní. Tolerancia a dávkovanie memantínu majú byť pravidelne prehodnocované, pokiaľ možno do troch mesiacov po začatí liečby. Ďalej má byť klinický prínos memantínu a tolerancia liečby vyhodnocovaná v pravidelných intervaloch podľa aktuálnych terapeutických postupov. V udržiavacej liečbe sa môže pokračovať, pokiaľ je pre pacienta prínosom a zároveň liečbu memantínom toleruje. Prerušenie liečby memantínom sa má zvážiť v prípade, keď nebude prítomný preukázateľný terapeutický prínos alebo pacient nebude tolerovať liečbu.

Dávkovanie

Dospelí

Titrácia dávky:

Doporučená počiatočná dávka je 5mg denne, ktorá je postupne zvyšovaná počas prvých 4 týždňov liečby, až do dosiahnutia odporúčanej udržiavacej dávky, nasledujúcim spôsobom:

Týždeň č. 1 (deň 1 – 7):

Pacient má užívať polovicu 10 mg filmom obalenej tablety (5 mg) denne počas 7 dní.

Týždeň č. 2 (deň 8 – 14):

Pacient má užívať jednu 10 mg filmom obalenú tabletu (10 mg) denne počas 7 dní.

Týždeň č. 3 (deň 15 – 21):

Pacient má užívať jeden a pol 10 mg filmom obalenej tablety (15mg) denne počas 7 dní.

Od týždňa č. 4 (deň 22 – 28):

Pacient má užívať jednu 20 mg filmom obalenú tabletu (20 mg) denne.

Maximálna denná dávka je 20 mg.

Udržiavacia dávka

Odporúčaná udržiavacia dávka je 20 mg denne.

Starší pacienti

Na základe klinických štúdií je dávka odporúčaná pre pacientov nad 65 rokov 20 mg denne (20 mg raz denne), ako bolo popísané vyššie.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) sa nevyžaduje úprava dávky. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min) má byť denná dávka 10 mg. Ak je dávka dobre tolerovaná minimálne 7 dní liečby, môže byť zvýšená až do 20 mg/deň podľa štandardnej titračnej schémy. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 5 – 29 ml/min) má byť denná dávka 10 mg denne.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A a Child-Pugh B) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú dostupné údaje o užívaní memantínu. Podanie lieku MANTOMED sa neodporúča pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Spôsob podávania

MANTOMED sa má podávať perorálne jedenkrát denne a má sa užívať vždy v rovnakú dennú dobu. Filmom obalené tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opatrnosť sa odporúča u pacientov s epilepsiou, so záchvatmi krčcov v minulosti alebo s predispozičnými faktormi na epilepsiu.

Súčasnému užívaniu antagonistov N-metyl-D-aspartátu (NMDA) ako je amantadín, ketamín alebo dextrometorfán s memantínom sa má vyhýbať. Tieto látky účinkujú na ten istý receptorový systém ako memantín, preto pri ich užívaní by mohli byť častejšie alebo výraznejšie nežiaduce reakcie (najmä týkajúce sa centrálneho nervového systému (CNS)) (pozri tiež časť 4.5).

Niektoré faktory, ktoré môžu zvýšiť pH moču (pozri časť 5.2 „Eliminácia“), vyžadujú starostlivé sledovanie pacienta. Tieto faktory zahŕňajú drastické zmeny diéty, napr. z mäsovej na vegetariánsku alebo masívny príjem alkalizujúcich žalúdočných pufrov. pH moču sa môže zvýšiť tiež pri stavoch renálnej tubulárnej acidózy (RTA) alebo pri ťažkých infekciách močového traktu bakteriálnymi kmeňmi *Proteus*.

Vo väčšine klinických štúdií boli vylúčení pacienti s nedávnym infarktom myokardu, dekompenzovaným kongestívnym srdcovým zlyhaním (NYHA III-IV) alebo nekontrolovanou hypertenziou. Dôsledkom toho je fakt, že u týchto pacientov je k dispozícii len obmedzené množstvo údajov a pacienti s týmito ochoreniami majú byť starostlivo sledovaní.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V dôsledku farmakologických efektov a mechanizmu účinku memantínu sa môžu objaviť nasledovné interakcie:

- Mechanizmus účinku naznačuje, že účinky L-dopy, dopamínergických agonistov a anticholínergík môžu byť pri súčasnej liečbe antagonistami NMDA, ako je memantín, zosilnené. Účinky barbiturátov alebo neuroleptík môžu byť naopak znížené. Súčasné podávanie memantínu a myorelaxancií, dantrolénu alebo baklofenu, môže modifikovať ich účinky a vyžadovať úpravu dávok.
- Je potrebné sa vyhnúť súčasnému užívaniu memantínu a amantadínu, a to pre riziko farmakotoxického psychózy. Obe látky sú chemicky príbuzní antagonisti NMDA. To isté môže platiť pre ketamín a dextrometorfán (pozri tiež časť 4.4). Bola publikovaná len jedna kazuistika o možnom riziku kombinácie memantínu a fenytoínu.
- Iné liečivá, ako sú cimetidín, ranitidín, prokaínamid, chinidín, chinín a nikotín, ktoré používajú ten istý obličkový kationový transportný systém ako amantadín, môžu tiež interagovať s memantínom a viesť tak k potenciálnemu riziku zvýšených plazmatických hladín.
- Ak sa memantín používa súčasne s hydrochlórotiazidom (HCT) alebo akoukoľvek kombináciou ktorá HCT obsahuje, je tu možnosť zníženia sérovej hladiny HCT.
- Pri postmarketingovom sledovaní boli zaznamenané ojedinelé prípady zvýšenia hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u pacientov užívajúcich súčasne warfarín. Aj keď priama súvislosť nebola potvrdená, u pacientov, ktorí sú súčasne liečení perorálnymi antikoagulanciami, sa odporúča dôkladné sledovanie protrombínového času alebo INR.

Pri jednorazovej dávke vo farmakokinetických (FK) štúdiách u mladých zdravých jedincov nebola pozorovaná žiadna významná interakcia memantínu s glyburidom/metformínom alebo s donepezilom. V klinickej štúdii u mladých zdravých jedincov nebol pozorovaný žiaden významný účinok memantínu na farmakokinetiku galantamínu.

Memantín *in vitro* neinhibuje CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavín obsahujúcu monooxygenázu, epoxid hydrolázu alebo sulfatión.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo je len obmedzené množstvo údajov o užívaní memantínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách naznačujú potenciál pre znížený vnútromaternicový rast pri expozičných hladinách identických alebo mierne vyšších ako u ľudí (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. Memantín má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie je známe, či sa memantín u žien vylučuje do materského mlieka, ale ak vezmeme do úvahy lipofilitu tohto liečiva, je to pravdepodobné. Ženy, ktoré užívajú memantín, nemajú dojčiť.

Fertilita

Neboli zaznamenané žiadne nežiaduce reakcie memantínu na mužskú a ženskú plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alzheimerova choroba stredného až ťažkého stupňa sama o sebe obvykle spôsobuje zhoršenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Navyše MANTOMED má menší až stredný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, takže ambulantných pacientov je potrebné upozorniť, aby venovali vedeniu vozidla a obsluhu strojov zvýšenú pozornosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách s pacientmi s miernou až ťažkou demenciou, ktoré zahŕňali 1 784 pacientov liečených memantínom a 1 595 pacientov, ktorí užívali placebo, sa celkový výskyt nežiaducich účinkov pri liečbe memantínom nelíšil od výskytu pri placebe a nežiaduce reakcie boli obvykle miernej až strednej závažnosti. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie s vyšším výskytom v skupine liečenej memantínom v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo boli závraty (6,3 % voči 5,6 %), bolesti hlavy (5,2 % voči 3,9 %), zápcha (4,6 % voči 2,6 %), ospalosť (3,4 % voči 2,2 %) a hypertenzia (4,1 % voči 2,8 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nasledujúce nežiaduce účinky v doleuvedenej tabuľke boli zozbierané z klinických štúdií s memantínom alebo po jeho uvedení na trh.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa tried orgánových systémov pri použití nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedajú sa určiť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)	Neznáme (nedajú sa určiť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			Plesňové infekcie			
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť na liek				
Psychické poruchy		Ospalosť	Zmätenosť ¹ , halucinácie ¹			Psychotické reakcie ²
Poruchy nervového systému		Závrat, poruchy rovnováhy	Poruchy chôdze		Záchvaty	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zlyhanie srdca			
Poruchy ciev		Hypertenzia	Žilová trombóza/ tromboembólia			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme (nedajú sa určiť z dostupných údajov)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dyspnoe				
Poruchy gastro-intestinálneho traktu		Zápcha	Vracanie			Pankreatitída ^{a2}
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšené hodnoty testov pečeňových funkcií				Hepatitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Bolesť hlavy	Únava			

¹Halucinácie boli pozorované hlavne u pacientov s ťažkým stupňom Alzheimerovej choroby.

²Ojedinelé prípady zaznamenané z postmarketingového sledovania.

Alzheimerova choroba býva sprevádzaná depresiou, samovražednými predstavami a suicídiom. V postmarketingovom sledovaní boli tieto udalosti hlásené u pacientov liečených memantínom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Z klinických štúdií a postmarketingovej praxe sú dostupné len obmedzené skúsenosti s predávkovaním.

Symptómy

Pomerne veľké predávkovanie (200 mg a 105 mg/deň počas 3 dní, jednotlivo) bolo spojené buď s príznakmi ako sú únava, slabosť a/alebo hnačka, alebo so žiadnymi príznakmi. V prípadoch predávkovania nižšími dávkami ako 140 mg dávkou alebo neznámou dávkou sa u pacienta prejavili príznaky ovplyvnenia centrálného nervového systému (zmätenosť, ospalosť, somnolencia, vertigo, nepokoj, agresivita, halucinácie a poruchy chôdze) a/alebo ťažkosti gastrointestinálneho pôvodu (vracanie a hnačka).

Vo veľmi extrémnom prípade predávkovania, pacient prežil perorálne užitú dávku v celkovom množstve 2000 mg memantínu s účinkami na centrálny nervový systém (kóma počas 10 dní, a neskôr diplopia a nepokoj). Pacientovi bola podaná symptomatická liečba a plazmaferéza. Pacient sa zotavil bez trvalých následkov na zdraví.

V inom prípade značného predávkovania pacient taktiež prežil a zotavil sa. Po užití 400 mg perorálnej dávky sa u pacienta prejavili príznaky ovplyvnenia centrálného nervového systému (ako je nepokoj, psychóza, zrkové halucinácie, stav pred vznikom kŕčov, ospalosť, stupor a bezvedomie).

Liečba

V prípade predávkovania má byť liečba symptomatická. Na predávkovanie alebo intoxikáciu nie je dostupné žiadne špecifické antidotum. Ak je to vhodné, majú sa použiť štandardné klinické postupy na odstránenie liečiva z tela, napr. výplach žalúdka, čierne uhlie (prerušenie možného enterohepatálneho obehu), acidifikácia moča, nútená diuréza. V prípade príznakov a prejavov nadmernej celkovej stimulácie centrálneho nervového systému (CNS), sa má starostlivo zvážiť symptomatická klinická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá proti demencii, ATC kód: N06DX01.

Vzrastá množstvo dôkazov o tom, že porušená funkcia glutamátergickej neurotransmisie, najmä na NMDA-receptoroch, sa podieľa na vzniku príznakov aj na progresii ochorenia u neurodegeneratívnej demencie.

Memantín je na napätí závislý, nekompetitívny antagonist NMDA receptorov strednej afinity. Zmierňuje účinky patologicky zvýšených tonických hladín glutamátu, ktoré môžu viesť k neuronálnej dysfunkcii.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pivotná monoterapeutická štúdia v populácii pacientov trpiacich Alzheimerovou chorobou stredného až ťažkého stupňa (celkové skóre mini mental state examination (MMSE) na začiatku liečby 3 – 14) zahŕňala 252 ambulantne liečených pacientov. Štúdia preukázala priaznivý účinok liečby memantínom v porovnaní s placebom po 6-tich mesiacoch (analýza pozorovaných prípadov - významnosť rozdielov pre CIBIC-plus (the clinician's interview based impression of change): $p=0,025$; pre ADCS-ADLsev (Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living): $p=0,003$; pre SIB (severe impairment battery): $p=0,002$).

Pivotná štúdia s memantínom v monoterapii v liečbe Alzheimerovej choroby mierneho až stredného stupňa (celkové skóre MMSE na začiatku liečby 10 – 22) zahŕňala 403 pacientov. U pacientov liečených memantínom bol pozorovaný štatisticky signifikantne lepší účinok v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo, v primárnych ukazovateľoch v 24. týždni prevodom hodnôt z posledného dokumentovaného vyšetrenia (analýza LOCF): Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ($p=0,003$) a CIBIC-plus ($p=0,004$). V ďalšej monoterapeutickej štúdii v liečbe Alzheimerovej choroby mierneho až stredného stupňa bolo randomizovaných celkovo 470 pacientov (celkové skóre MMSE na začiatku liečby 11 – 23). V prospektívne definovanej primárnej analýze nebola dosiahnutá štatistická významnosť v primárnom ukazovateli účinnosti v 24. týždni.

Meta-analýza pacientov s Alzheimerovou chorobou stredného až ťažkého stupňa (celkové skóre MMSE <20) zo šiestich, placebom kontrolovaných, 6-mesačných klinických štúdií vo fáze III. (vrátane monoterapeutických štúdií a štúdií s pacientmi na ustálenej dávke inhibítorov acetylcholinesterázy) preukázala štatisticky signifikantný účinok v prospech liečby memantínom v kognitívnej, globálnej a funkčnej oblasti. Pri identifikovaní pacientov so súčasným zhoršením vo všetkých troch oblastiach výsledky ukázali štatisticky signifikantný účinok memantínu v prevencii zhoršenia. Až u dvojnásobného počtu pacientov na placebe v porovnaní s pacientmi na memantíne sa preukázalo zhoršenie vo všetkých troch oblastiach (21 % voči 11 %, $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Memantín má absolútnu biodostupnosť približne 100 %. T_{max} je medzi 3 a 8 hodín. Nie sú dôkazy o tom, že by potrava ovplyvňovala absorpciu memantínu.

Distribúcia

Denné dávky 20 mg vedú k rovnovážnym plazmatickým koncentráciám memantínu v rozmedzí od 70 do 150 ng/ml (0,5 – 1 µmol) s veľkými interindividuálnymi variáciami. Keď sa podávali denné dávky 5 až 30 mg, priemerný pomer cerebrospinálny likvor (CSF)/sérum bol vypočítaný na 0,52. Objem distribúcie je okolo 10 l/kg. Približne 45 % memantínu sa viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

U ľudí je asi 80 % cirkulujúceho memantínového materiálu prítomného v podobe materskej látky. Hlavnými metabolitmi u ľudí sú N-3,5-dimetyl-gludantán, izomerická zmes 4- a 6-hydroxy-memantínu a 1-nitrózo-3,5-dimetyl-adamantán. Žiaden z týchto metabolitov nevykazuje NMDA-antagonistickú aktivitu. *In vitro* sa nezistil metabolizmus, katalyzovaný niektorým z cytochrómov P 450. V štúdií s použitím perorálne podávaného značeného ¹⁴C-memantínu sa priemerne 84 % dávky detegovalo v priebehu 20 dní, pričom viac ako 99 % sa vylúčilo obličkami.

Eliminácia

Memantín sa vylučuje monoexponenciálnym spôsobom s konečným t_{1/2} od 60 do 100 hodín. U dobrovoľníkov s normálnymi funkciami obličiek dosahuje celkový klírens (Cl_{tot}) množstvo do 170 ml/min/1,73 m² a časť celkového obličkového klírnsu sa dosahuje tubulárnou sekréciou. Obličkový transport zahŕňa tiež tubulárnu reabsorpciu, pravdepodobne sprostredkovanú kationovými transportnými proteínmi. Rýchlosť obličkovej eliminácie memantínu môže byť za alkalických podmienok moču znížená, faktor zníženia sa pohybuje od 7 do 9 (pozri časť 4.4). Alkalizácia moču môže byť výsledkom drastických zmien diéty, napr. z mäsovej na vegetariánsku, alebo masívneho príjmu alkalizujúcich žalúdočných pufrov.

Linearita

Štúdie na dobrovoľníkoch demonštrovali lineárnu farmakokinetiku v dávkovom rozpätí 10 až 40 mg.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Pri dávke memantínu 20 mg denne hladiny memantínu v CSF zodpovedajú hodnote k_i (k_i=inhibičná konštanta) memantínu, ktorá je 0,5 µmol v ľudskom frontálnom kortexe.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V krátkodobých štúdiách u potkanov indukoval memantín, podobne ako iní NMDA-antagonisti, neuronálnu vakuolizáciu a nekrózu (Olneyho lézie) len po dávkach, vedúcich k veľmi vysokým sérovým koncentráciám. Ataxia a iné predklinické príznaky predchádzali vakuolizácii a nekróze. Keďže takéto účinky neboli pozorované v dlhodobých štúdiách u hlodavcov ani u nehlodavcov, klinický význam týchto zistení zostáva nejasný.

V štúdiách toxicity po opakovanej dávke u hlodavcov a psov, ale nie u opíc, sa premenlivo pozorovali očné zmeny. Špecifické oftalmoskopické vyšetrenia v klinických štúdiách s memantínom však žiadne takéto zmeny neodhalili.

U hlodavcov sa pozorovala fosfolipidóza v pľúcnych makrofágoch v dôsledku nahromadenia memantínu v lyzozómoch. Tento účinok je známy aj u iných liečiv s kationovými amfifilickými vlastnosťami. Je možný vzťah medzi touto akumuláciou a vakuolizáciou pozorovanou v pľúcach. Tento účinok bol pozorovaný u hlodavcov len pri vysokých dávkach. Klinický význam týchto zistení je nejasný.

Pri štandardných vyšetreniach sa po testovaní memantínu nezistila žiadna genotoxicita.

V celoživotných štúdiách na myšiach a potkanoch sa nedokázala žiadna karcinogenita. Memantín nebol u potkanov a králikov teratogénny, dokonca ani pri dávkach toxických pre matku, a nezaznamenali sa žiadne nežiaduce účinky memantínu na fertilitu. U potkanov sa zistilo zníženie rastu plodu pri expozičných hladinách, ktoré boli identické alebo mierne vyššie ako expozičné hladiny u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

Filmová vrstva tablety

hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 400
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC-Al priehľadné blistre alebo PA/Al/PVC - Al blistre v škatuľkách po 14, 28, 30, 50, 56, 60, 70, 100, 112 a 1000 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., Konstantinoupoleos 1-10, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

MANTOMED 10 mg: 06/0042/15-S
MANTOMED 20 mg: 06/0043/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. februára 2015
Dátum predĺženia registrácie: 16. júla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026