**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. NÁZOV LIEKU**

Memolan 10 mg filmom obalené tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg memantíniumchloridu, čo zodpovedá 8,31 mg memantínu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza 82,75 mg (ako monohydrát laktózy)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Filmom obalené tablety.

Biele až belavé, podlhovasté, dvojvypuklé, filmom obalené tablety s deliacou čiarou na oboch stranách.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Liečba pacientov s Alzheimerovou chorobou stredného až závažného stupňa.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu má začať a sledovať lekár, skúsený v diagnostike a liečbe Alzheimerovej demencie.

Dávkovanie

Terapia sa má začať len vtedy, ak je opatrovník schopný pravidelne kontrolovať, ako pacient užíva liek. 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 liečebný prínos priaznivý a pacient liečbu memantínom toleruje. Prerušenie liečby memantínom sa má zvážiť v prípade, keď nebude prítomný preukázateľný terapeutický prínos alebo pacient nebude tolerovať liečbu.

*Dospelí*

**Titrácia dávky**

Maximálna denná dávka je 20 mg denne. Aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov, udržiavacia dávka sa dosahuje vzostupnou titráciou o 5 mg týždenne počas prvých 3 týždňov liečby nasledovne:

*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 jednu a pol 10 mg filmom obalenej tablety (15 mg) denne počas 7 dní.

*Od týždňa č. 4 ďalej*

Pacient má užívať dve 10 mg filmom obalené tablety (20 mg) denne.

**Udržiavacia dávka**

Odporúčaná udržiavacia dávka je 20 mg denne.

*Špeciálna populácia*

*Starší pacienti*

Na základe klinických štúdií je dávka odporúčaná pre pacientov nad 65 rokov 20 mg denne (dve 10 mg tablety jedenkrát denne), ako bolo popísané vyššie.

*Porucha funkcie obličiek*

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

*Porucha funkcie pečene*

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

*Pediatrická populácia*

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Memolan sa má podávať 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**

U pacientov s epilepsiou, so záchvatmi kŕčov v minulosti alebo s predispozičnými faktormi na epilepsiu sa odporúča opatrnosť.

Súbežnému užívaniu N-metyl-D-aspartát (NMDA)-antagonistov ako je amantadín, ketamín alebo dextrometorfán s memantínom sa má vyhýbať. Tieto liečivá účinkujú na ten istý receptorový systém ako memantín, preto pri ich súbežnom užívaní by mohli byť častejšie alebo výraznejšie nežiaduce reakcie (prevažne 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 mäsitej na vegetariánsku, alebo masívny príjem alkalizujúcich žalúdočných pufrov. Močové pH sa môže zvýšiť tiež pri stavoch renálnej tubulárnej acidózy (RTA) alebo pri závažných infekciách močového traktu bakteriálnymi kmeňmi *Proteus.*

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

Upozornenie

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

**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 súbežnej liečbe NMDA-antagonistami, ako je memantín, zosilnené. Účinky barbiturátov a neuroleptík môžu byť znížené. Súbežnépodávanie memantínu a myorelaxancií, dantrolénu alebo baklofénu, môže modifikovať ich účinky a vyžadovať úpravu dávok.
* Musí sa vyhnúť súčasnému užitiu memantínu a amantadínu, a to pre riziko farmakotoxickej psychózy. Obe liečivá sú chemicky príbuzné NMDA-antagonistom. To isté môže platiť pre ketamín a dextrometorfán (pozri tiež časť 4.4). Existuje len jedna publikovaná kazuistika možného rizika kombinácie memantínu a fenytoínu.
* Iné liečivá, ako sú cimetidín, ranitidín, prokaínamid, chinidín, chinín a nikotín, ktoré používajú ten istý obličkový katiónový transportný systém ako amantadín, môžu tiež interagovať s memantínom a viesť tak k potenciálnemu riziku zvýšených plazmatických hladín.
* Ak sa memantín používa súbežne s hydrochlórotiazidom (HCT) alebo akoukoľvek kombináciou HCT, 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 dobrovoľníkov nebola pozorovaná žiadna významná interakcia liečiv 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 monoxygenázu, epoxid hydrolázu alebo sulfatión.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Nie sú žiadne alebo len obmedzené údaje o použití memantínu u tehotných 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 môže byť používaný počas tehotenstva, iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie je známe, či sa memantín u žien vylučuje do materského mlieka, ale ak vezmeme do úvahy lipofilitu 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 závažného stupňa, samotná obvykle spôsobuje zhoršenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Navyše Memolan má menší až stredný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, takže ambulantných pacientov je potrebné upozorniť, aby boli osobitne opatrní.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách v miernej až závažnej demencii, ktoré zahŕňali 1784 pacientov liečených memantínom a 1595 pacientov, ktorí užívali placebo, sa celkový výskyt nežiaducich účinkov pri liečbe memantínom nelíšil od výskytu pri placebe a nežiaduce účinky boli obvykle miernej až strednej závažnosti. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky s vyšším výskytom v skupine s memantínom voči placebovej skupine boli závrat (6,3% voči 5,6%), bolesť 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%).

Nasledujúce nežiaduce účinky v doleuvedenej tabuľke boli zozbierané z klinických štúdií s memantínom a z obdobia od jeho uvedenia na trh.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa tried orgánových systémov pri použití nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), menej časté (≥1/1000 až <1/100), zriedkavé (≥1/10000 až <1/1000), veľmi zriedkavé (<1/10000), neznáme (nedajú sa určiť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| TRIEDA ORGÁNOVÝCH SYSTÉMOV | FREKVENCIA | NEŽIADUCE ÚČINKY |
| Infekcie a nákazy | Menej časté | Plesňové infekcie |
| Poruchy imunitného systému | Časté | Precitlivenosť na liek |
| Psychické poruchy | Časté | Ospalosť |
| Menej časté | ZmätenosťHalucinácie1 |
| Neznáme | Psychotické reakcie2 |
| Poruchy nervového systému | Časté | ZávratPorucha rovnováhy |
| Menej časté | Poruchy chôdze |
| Veľmi zriedkavé | Záchvaty |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | Menej časté | Zlyhanie srdca |
| Poruchy ciev | Časté | Hypertenzia |
| Menej časté | Žilová trombóza/tromboembólia |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Časté | Dyspnoe |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Časté | Zápcha |
| Menej časté | Vracanie |
| Neznáme | Pankreatitída2 |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | Časté | Zvýšené hodnoty testov pečeňových funkcií |
| Neznáme | Hepatitída |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Časté | Bolesť hlavy |
| Menej časté | Únava |

1Halucinácie boli pozorované hlavne u pacientov so závažným stupňom Alzheimerovej choroby.

2Ojedinelé prípady zaznamenané z postmarketingového sledovania.

Alzheimerova choroba býva sprevádzaná depresiou, samovražednými predstavami a suicídiom. V postmarketingovom sledovaní boli tieto reakcie 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Z klinických štúdií a post-marketingového sledovania sú dostupné len obmedzené skúsenosti s predávkovaním.

Symptómy

Pomerne široký interval predávkovania (od 200 mg do 105 mg/deň počas 3 dní, jednotlivo) je spojený 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 centrálneho nervového systému (zmätenosť, ospanlivosť, somnolencia, závrat, agitácia, 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.

V inom prípade značného predávkovania pacient taktiež prežil a zotavil sa. Pacient perorálne užil 400 mg memantínu. U pacienta sa prejavili príznaky centrálneho nervového systému, ako je nepokoj, psychóza, zrakové halucinácie, prokonvulzívne pôsobenie, ospalosť, stupor a bezvedomie.

Liečba

V prípade predávkovania má byť liečba symptomatická. Nie je dostupné žiadne špecifické antidotum pri intoxikácii alebo pri predávkovaní. Štandardné klinické postupy na odstránenie liečiva z tela, napr. výplach žalúdka, čierne uhlie (prerušenie možného entero- hepatálneho obehu), acidifikácia moču; nútená diuréza má byť používaná primerane .

V prípade náznakov a symptómov nadmernej celkovej stimulácie centrálneho nervového systému (CNS), sa má starostlivo zvážiť symptomatická klinická liečba.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká; Iné lieky 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 neurodegeneratívnej demencie.

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

Klinické štúdie

Pivotná monoterapeutická štúdia v populácii pacientov trpiacich Alzheimerovou chorobou stredného až závažného stupňa (celkové skóre MMSE (skóre mini mental state examination) 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 inihibítorov acetylcholínesterázy) 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%. Tmax 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 cytochrómom P-450.

V štúdii s použitím perorálne podávaného 14C -memantínu vymizlo priemerne 84% dávky v priebehu 20 dní, pričom viac ako 99% sa vylúčilo obličkami.

Eliminácia

Memantín sa vylučuje monoexponenciálnym spôsobom s konečným t ½ od 60 do 100 hodín. U dobrovoľníkov s normálnou funkciou obličiek dosahuje celkový klírens (Cltot) množstvo do 170 ml/min/1,73 m2 a časť celkového obličkového klírensu sa dosahuje tubulárnou sekréciou.

Obličkový transport zahŕňa tiež tubulárnu reabsorpciu, pravdepodobne sprostredkovanú katiónovými 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 mäsitej 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 ki (ki=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 iné NMDA-antagonisty, neuronálnu vakuolizáciu a nekrózu (Olneyho lézie) len po dávkach, vedúcich k veľmi vysokým sérovým koncentráciám. Ataxia a iné predklinické prejavy predchádzali vakuolizácii a nekróze. Keďže takéto účinky neboli pozorované v dlhodobých štúdiách u hlodavcov ani u nehlodavcov, klinický význam týchto zistení nie je jasný.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa u hlodavcov a psov, ale nie u opíc, sa premenlivo pozorovali očné zmeny. Špecifické oftalmoskopické vyšetrenia v klinických štúdiách s memantínom 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 účinných látok s kationovými amfifilickými vlastnosťami. Existuje 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

monohydrát laktózy

povidón K 30

koloidný bezvodý oxid kremičitý

mastenec

stearan horečnatý

Obal tablety

hypromelóza

oxid titaničitý (E 171)

makrogol 400

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

Rozpolené alebo aj celé tablety môžu byť uložené mimo blistra po dobu najviac 7 dní (napr. v krabičke na tablety).

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Transparentný blister PVC/PE/PVDC – Alumíniová fólia.

Memolan 10 mg filmom obalené tablety je dostupný v balení po 7, 10, 14, 28, 30, 42, 49, 50, 56, 70, 84, 98, 100 alebo 112 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

G.L. Pharma GmbH

Schlossplatz 1

8502 Lannach

Rakúsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

06/0432/13-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. novembra 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2018