

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Mantomed 10 mg filmom obložene tablete

Mantomed 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Mantomed 10 mg filmom obložene tablete su: žute, duguljaste, bikonveksne, s razdjelnom crtom na obje strane filmom obložene tablete s promjerom jezgre 5,6 x 11,1 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Mantomed 20 mg filmom obložene tablete su: žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s promjerom jezgre 10,3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik iskusan u dijagnostici i liječenju Alzheimerove demencije.

Liječenje treba započeti samo ako postoji njegovatelj koji će redovito nadzirati kako bolesnik uzima lijek. Dijagnozu treba postaviti u skladu s trenutno 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.

Doziranje

Odrasli

Titriranje doze

Preporučena početna doza je 5 mg na dan, te se ona postepeno povećava tijekom prva 4 tjedna liječenja dok se ne postigne preporučena doza održavanja kako slijedi:

1. tjedan (1.-7. dan):

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

2. tjedan (8.-14. dan):

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

3. tjedan (15.-21. dan):

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

4. tjedan (22.-28. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu filmom obloženu tabletu od 20 mg jedanput dnevno tijekom 7 dana. Maksimalna dnevna doza je 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 je 20 mg na dan (20 mg jednom dnevno), kao što je gore opisano.

Pedijatrijska populacija

Nema podataka o primjeni u djece.

Oštećena funkcija bubrega:

Bolesnicima s blago oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 50 – 80 ml/min) dozu ne treba prilagođavati.

U bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom 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 titracije.

Kod bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 5 – 29 ml/min) dnevna doza treba biti 10 mg na dan.

Oštećena funkcija jetre:

Bolesnicima s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh A i Child-Pugh B) dozu ne treba prilagođavati. Nema podataka o primjeni memantina u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre. Ne preporučuje se primjena Mantomeda u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Način primjene

Mantomed treba primjenjivati peroralno jedanput dnevno i potrebno ga je uzimati svaki dan u isto vrijeme. Filmom obložene tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

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 epilepsiju.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu s antagonistima N-metil-D-aspartata (NMDA) poput amantadina, ketamina ili deksstrometorfana. Ti spojevi djeluju na isti receptorski sustav kao i

memantin te stoga nuspojave (uglavnom one povezane sa središnjim živčanim sustavom (SŽS)) mogu biti učestalije ili jače izražene (vidjeti također dio 4.5).

Primjena nekih čimbenika koji mogu povisiti pH urina (vidjeti dio 5.2. Eliminacija) zahtjeva pažljivo praćenje bolesnika. Među te se čimbenike ubrajaju drastične promjene prehrane, npr. prijelaz s mesne na vegetarijansku prehranu te unos velikih količina želučanih pufera za alkalizaciju. Uz to, pH urina mogu povećati stanja renalne tubularne acidoze (RTA), kao i teške infekcije mokraćnog sustava s bakterijama roda *Proteus*.

U većinu kliničkih ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s nedavnim infarktom miokarda, nekompensiranim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA III-IV) ni bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom. Stoga su dostupni samo ograničeni podaci te je bolesnike s tim stanjima potrebno pažljivo nadzirati.

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

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, dopaminergičnih antagonista i antikolinergika mogli biti pojačani pri istodobnom liječenju s NMDA antagonistima poput memantina. Učinci barbiturata i neuroleptika mogu biti smanjeni. Pri istodobnoj primjeni memantina sa spazmoliticima, dantrolenom ili baklofenom, mogu se promijeniti njihovi učinci te će možda biti potrebna prilagodba doze.
- Zbog rizika od farmakotoksične psihoze, valja izbjegavati istodobnu primjenu memantina s amantadinom. Oba su spoja kemijski srodni NMDA-antagonisti. Jednako bi moglo vrijediti i za ketamin i dekstrometorfan (vidjeti također dio 4.4). Objavljen je i jedan prikaz slučaja o mogućem riziku od kombinacije memantina i fenitoina.
- Druge djelatne tvari poput cimetidina, ranitidina, prokainamida, kinidina, kinina i nikotina, koje koriste isti bubrežni sustav prijenosa kationa kao i amantadin, također bi mogle stupati u interakcije s memantinom, zbog čega postoji rizik od povećanih razina lijeka u plazmi.
- Kada se memantin daje istodobno s hidroklorotiazidom (HCT) ili bilo kojom kombinacijom koja uključuje HCT, postoji mogućnost smanjenja serumske razine HCT-a.
- Nakon stavljanja lijeka u promet, bilo je izoliranih prijava porasta međunarodno ujednačenog omjera (INR-a) u bolesnika koji su istodobno uzimali varfarin. Premda nije dokazana uzročna povezanost, preporučuje se pažljivo praćenje protrombinskog vremena ili INR-a u bolesnika koji istodobno uzimaju peroralne antikoagulanse.

U ispitivanjima farmakokinetike jednokratnih doza, u mladih zdravih ispitanika nije uočena relevantna interakcija memantina s gliburidom/metforminom ni s donepezilom.

U kliničkom ispitivanju u mladih zdravih ispitanika, nije uočen relevantan učinak memantina na farmakokinetiku galantamina.

Memantin ne inhibira CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin monooksigenazu, epoksid hidrolazu ni sulfataciju *in vitro*.

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 razinama izloženosti jednakima ili malo većima od izloženosti u ljudi (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Memantin se ne smije davati u trudnoći, osim ako to nije izričito potrebno.

Dojenje

Nije poznate izlučuje li se memantin u majčino mlijeko, no imajući u vidu lipofilnost te 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 na strojevima. Nadalje, Mantomed ima blagi ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima, stoga ambulantne bolesnike treba upozoriti da budu posebno oprezni.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima blage do teške demencije, koja su obuhvatila 1784 bolesnika liječenih memantinom te 1595 bolesnika koji su uzimali placebo, ukupna učestalost nuspojava pri uzimanju memantina nije se razlikovala od one pri uzimanju placeba; nuspojave su obično bile blage do umjerene težine. Najčešće nuspojave, čija je učestalost u skupini koja je uzimala memantin bila veća od one u skupini koja je uzimala placebo, bile su omaglica (6,3% vs. 5,6%), glavobolja (5,2% vs. 3,9%), konstipacija (4,6% vs. 2,6%), somnolencija (3,4% vs. 2,2%) i hipertenzija (4,1% vs. 2,8%).

Tablični popis nuspojava

U tablici niže navedeni su podaci o nuspojavama prikupljeni u kliničkim ispitivanjima memantina i nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i prema učestalosti razvrstane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka). Unutar pojedine skupine učestalosti, nuspojave su poredane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Organski sustav	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$)	Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			Gljivične infekcije			
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost na lijek				
Psihijatrijski poremećaji		Somnolencija	Konfuzija ¹ Halucinacije ¹			Psihotične reakcije ²
Poremećaji živčanog sustava		Omaglica, Poremećaji ravnoteže	Nenormalan hod		Napadaji	
Srčani poremećaji			Zatajenje srca			
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija	Venska tromboza/ tromboembolija			

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		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 lijeka		Glavobolja	Umor			

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

² Izolirani slučajevi prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet.

Alzheimerova je bolest povezana s depresijom, suicidalnim mislima i suicidom. Nakon stavljanja lijeka u promet ti su događaji prijavljivani kod bolesnika liječenih Mantomedom.

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 za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

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

Simptomi

Razmjerno jako predoziranje (200 mg, odnosno 105 mg/dan tijekom tri dana) bilo je povezano ili samo sa simptomima umora, 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, pospanost, somnolencija, vrtoglavica, agitacija, agresija, halucinacije i poremećaj hoda) i/ili simptomi gastrointestinalnog podrijetla (povraćanje i proljev). U najekstremnijem slučaju predoziranja, bolesnik je preživio unos ukupno 2000 mg memantina, uz učinke na središnji živčani sustav (koma tijekom 10 dana, kasnije diplopija i agitacija). Kod bolesnika su provedeni simptomatsko liječenje i plazmafereza. Bolesnik se oporavio bez trajnih posljedica. U drugom slučaju jakog predoziranja, bolesnik je također preživio i oporavio se. Bolesnik je uzeo 400 mg memantina peroralno. Javili su se simptomi povezani sa središnjim živčanim sustavom, poput nemira, psihoze, vizualne halucinacije, prokonvulzivnosti, somnolencije, stupora i nesvjestice.

Liječenje

U slučaju predoziranja, liječenje treba biti simptomatsko. Ne postoji specifični antidot za intoksikaciju ili predoziranje. Treba primijeniti standardne kliničke postupke za uklanjanje lijeka, npr. ispiranje želuca, aktivni ugljen (prekid moguće enterohepatične recirkulacije), zakiseljavanje urina i forsiranu diurezu, bude li prikladno.

U slučaju znakova i simptoma opće pretjerane stimulacije središnjeg živčanog sustava (SŽS), treba pažljivo razmotriti simptomatsko kliničko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi protiv demencije, ATK oznaka: N06DX01

Sve je više dokaza da slabo funkcioniranje glutamatergične neurotransmisije, posebno one posredovane NMDA receptorima, doprinosi izraženosti simptoma i napredovanju neurodegenerativne demencije.

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

Klinička učinkovitost

Pivotalno ispitivanje monoterapije u populaciji bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (početne vrijednosti MMSE (test određivanja mentalnog statusa) bile su 3-14) obuhvatilo 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): $p=0,003$; skup znakova teške onesposobljenosti (SIB): $p=0,002$).

Pivotalno ispitivanje memantina kao monoterapije u liječenju blage do umjerene Alzheimerove bolesti (početne vrijednosti ukupnog MMSE bile su 10 do 22) obuhvatilo je 403 bolesnika. Kod bolesnika koji su primali memantin uočen je statistički značajno bolji učinak nego kod onih koji su primali placebo u pogledu primarnih ishoda: skala procjene Alzheimerove bolesti (ADAS-cog) ($p=0,003$) i CIBIC-plus ($p=0,004$) nakon 24 tjedna liječenja (LOCF). U još jedno ispitivanje monoterapije kod bolesnika s blagom do umjerenom Alzheimerovom bolešću randomizirano je ukupno 470 bolesnika (početne vrijednosti ukupnog MMSE 11-23).

Prospektivno definiranom primarnom analizom nije postignuta statistička značajnost primarnih ishoda djelotvornosti u 24. tjednu.

Meta-analiza bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (ukupni MMSE skor < 20) uključenih u šest placebo kontroliranih ispitivanja faze III, u trajanju od 6 mjeseci (uključujući ispitivanja monoterapije i ispitivanja kod bolesnika na stabilnoj dozi inhibitora acetilkolinesteraze) pokazala je statistički značajan učinak u korist liječenja memantinom u kognitivnom, globalnom i funkcionalnom području.

Kada su bolesnici razvrstani prema istodobnom pogoršanju u sva tri područja, rezultati su pokazali statistički značajan učinak memantina u prevenciji pogoršanja, jer je uočeno dvostruko više pogoršanja u sva tri područja u bolesnika koji su uzimali placebo u usporedbi s onima koji su uzimali memantin (21% vs. 11%, $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost memantina iznosi približno 100%. 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 koncentracije memantina u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu od 70 do 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol), uz velike interindividualne razlike. Kod

primjene dnevnih doza od 5 do 30 mg, dobiven je srednji omjer cerebrospinalne tekućine (CSF)/serum od 0,52. Volumen distribucije iznosi oko 10 l/kg. Oko 45% memantina veže se na proteine plazme.

Biotransformacija

Kod ljudi se oko 80% memantina u cirkulaciji nalazi u nepromijenjenom obliku. Glavni metaboliti kod ljudi su N-3,5-dimetil-gludantan, izomerna smjesa 4- i 6-hidroksimemantina i 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantana. Nijedan od tih metabolita ne iskazuje antagonističku NMDA aktivnost. *In vitro* nije uočen metabolizam kataliziran citokromom P 450.

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

Eliminacija

Memantin se eliminira prema monoeksponencijalnom obrascu s terminalnim $t_{1/2}$ 60 do 100 sati. Kod dobrovoljaca s normalnom funkcijom bubrega, ukupni klirens (Cl_{tot}) iznosi 170 ml/min/1,73 m², a dio ukupnog bubrežnog klirensa ostvaruje se tubularnom sekrecijom.

Prolaz kroz bubrežnu obuhvaća i reapsorpciju u bubrežnim kanalicima, vjerojatno posredovanu kationskim transportnim proteinima. Brzina renalne eliminacije memantina u uvjetima alkalnog urina može se smanjiti za faktor 7 do 9 (vidjeti dio 4.4). Alkalinizacija urina može nastupiti zbog drastičnih promjena prehrane, npr. pri prijelazu s mesne na vegetarijansku prehranu ili pri unošenju velikih količina želučanih pufera za alkalinizaciju.

Linearnost

Ispitivanja kod dobrovoljaca pokazala su da je farmakokinetika linearna u rasponu doza od 10 do 40 mg.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Pri dozi od 20 mg memantina na dan, razine memantina u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) postižu ki vrijednost (ki = konstanta inhibicije) za memantin, koja za frontalni korteks čovjeka iznosi 0,5 μmol.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kratkoročna ispitivanja kod štakora, pokazala su da je memantin, kao i ostali NMDA antagonisti, inducirao vakuolizaciju neurona i nekrozu (Olneyeva žarišta) samo pri dozama pri kojima se postižu vrlo velike vršne koncentracije u serumu. Vakuolizaciji i nekrozi prethodili su ataksija i drugi pretklinički znakovi. Budući da ti učinci nisu uočeni u dugoročnim ispitivanjima ni kod glodavaca ni kod ostalih pokusnih životinja, kliničko značenje tih nalaza nije poznato.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza kod glodavaca i pasa, no ne i kod majmuna, nekonzistentno su se javljale promjene na oku. 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 tog nakupljanja i vakuolizacije uočene u plućima. Taj je učinak uočen samo pri visokim dozama kod glodavaca. Kliničko značenje tih nalaza nije poznato.

Pri testiranju memantina standardnim metodama nije uočena genotoksičnost. Nije bilo dokaza o kancerogenosti u cjeloživotnim ispitivanjima kod miševa i štakora. Memantin se nije pokazao teratogenim kod štakora ni kod kunića, čak ni pri dozama koje su uzrokovale materinsku toksičnost, a nisu uočeni ni štetni učinci memantina na plodnost. Kod štakora je uočeno usporenje fetalnog rasta pri razinama izloženosti koje su bile jednake ili malo veće od onih kod čovjeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

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

Ovojnica tablete:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVDC-Alu transparentni blisteri ili PA/Al/PVC-Al blisteri u kartonskim kutijama sa 14, 28, 30, 50, 56, 60, 70, 100, 112 i 1000 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medochemie LTD, 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cipar

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

Mantomed 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-454429794

Mantomed 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-902388824

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Mantomed 10 mg filmom obložene tablete: 26.02.2015./02.08.2019.

Mantomed 20 mg filmom obložene tablete: 27.06.2024. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27.06.2024.