

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Ymana 5 mg filmsko obložene tablete  
Ymana 10 mg filmsko obložene tablete  
Ymana 15 mg filmsko obložene tablete  
Ymana 20 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg memantinijevega klorida, kar ustreza 4,15 mg memantina.  
Ena 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg memantinijevega klorida, kar ustreza 8,31 mg memantina.  
Ena 15 mg filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg memantinijevega klorida, kar ustreza 12,46 mg memantina.  
Ena 20 mg filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg memantinijevega klorida, kar ustreza 16,62 mg memantina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

\* filmsko obložena tableta

Ymana 5 mg filmsko obložene tablete so bele do umazano bele barve, v obliki kapsule, bikonveksne, z vtisnjeno oznako "5" na eni strani in brez oznake na drugi strani. Dimenzije vsake tablete so približno 10 x 4 mm.

Ymana 10 mg filmsko obložene tablete so bele do umazano bele barve, ovalne, z vtisnjeno oznako "10" na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani. Dimenzije vsake tablete so približno 11 x 6 mm.

Ymana 15 mg filmsko obložene tablete so gorčično rumene barve, ovalne, z vtisnjeno oznako "15" na eni strani in brez oznake na drugi strani. Dimenzije vsake tablete so približno 14 x 7 mm.

Ymana 20 mg filmsko obložene tablete so rjavkasto rožnate barve, ovalne, z vtisnjeno oznako "20" na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani. Dimenzije vsake tablete so približno 14 x 7 mm.

Ymana 10 mg in 20 mg tablete se lahko delijo na enake odmerke.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj prične in nadzoruje zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem Alzheimerjeve demence. Zdravljenje naj se začne le v primeru, če je na voljo ustrezna oseba, ki bo skrbela za bolnika in spremljala redno jemanje zdravila. Diagnozo je potrebno postaviti v skladu z veljavnimi smernicami.

Prenašanje in odmerjanje memantina je treba redno ocenjevati, najbolje v prvih treh mesecih po začetku zdravljenja. Potem je treba redno ocenjevati klinično korist memantina in prenašanje zdravljenja v skladu s trenutno veljavnimi kliničnimi smernicami.

Z vzdrževalnim zdravljenjem lahko nadaljujemo, dokler obstaja korist za bolnika in dokler bolnik zdravljenje prenaša. O prekinitvi zdravljenja z memantinom je treba razmisliti, ko ni več dokazov o zdravilnem učinku ali če bolnik zdravljenja ne prenaša.

Tablete memantina je treba jemati enkrat dnevno, vsak dan ob istem času. Bolnik lahko filmsko obložene tablete zaužije s hrano ali brez nje.

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost memantina pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani.

### *Odrasli*

#### Prilagajanje odmerka

Največji dnevni odmerek je 20 mg na dan. Da se zmanjša tveganje za pojav neželenih učinkov, se vzdrževalni odmerek doseže s postopnim povečevanjem odmerka po 5 mg na teden v prvih treh tednih, kot sledi:

1. teden (1.–7. dan):

Bolnik mora 7 dni jemati odmerek 5 mg na dan.

2. teden (8.–14. dan):

Bolnik mora 7 dni jemati odmerek 10 mg na dan.

3. teden (15.–21. dan):

Bolnik mora 7 dni jemati odmerek 15 mg na dan.

Od 4. tedna dalje:

Bolnik mora 7 dni jemati odmerek 20 mg na dan.

Največji dnevni odmerek je 20 mg na dan.

#### Vzdrževalni odmerek

Priporočeni vzdrževalni odmerek je 20 mg na dan.

*Starejši:* Na podlagi kliničnih študij je priporočeni odmerek za bolnike, starejše od 65 let, 20 mg na dan (20 mg enkrat dnevno), kot je opisano zgoraj.

*Okvara ledvic:* Pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina 50–80 ml/min) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina 30–49 ml/min) naj bo dnevni odmerek 10 mg na dan. Če bolnik zdravljenje dobro prenaša, se lahko odmerek po najmanj 7

dneh zdravljenja zviša do 20 mg dnevno, po standardni titracijski shemi. Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina 5–29 ml/min) naj bo dnevni odmerek 10 mg.

*Okvara jeter:* Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro delovanja jeter (Child-Pugh A in Child-Pugh B) prilagoditev odmerjanja ni potrebna. Podatkov o uporabi memantina pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter ni na voljo.

Dajanje tablet memantina bolnikom s hudo okvaro jeter ni priporočljivo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Previdnost se priporoča pri bolnikih z epilepsijo, s konvulzijami v anamnezi ali pri bolnikih, nagnjenih k epilepsiji.

Sočasni uporabi antagonistov N-metil-D-aspartata (NMDA), kot so amantadin, ketamin ali deksstrometorfan, se je potrebno izogniti. Te snovi delujejo na isti receptorski sistem kot memantin, zato so lahko neželeni učinki (zlasti povezani s centralnim živčnim sistemom (CŽS)) pogostejši in bolj izraženi (glejte tudi poglavje 4.5).

Nekateri dejavniki, ki lahko zvišajo pH urina (glejte poglavje 5.2 "Izločanje"), zahtevajo skrben nadzor bolnika. Med te dejavnike spadajo izrazite spremembe v prehranjevanju, kot je npr. prehod z običajne prehrane na vegetarijansko prehrano ali obsežno zaužitje alkalno delujočih snovi proti želodčni kislini. Prav tako se pH urina lahko zviša v primeru ledvične tubularne acidoze (RTA) ali pri hudi okužbi mehurja, ki jo povzročajo bakterije rodu *Proteus*.

V večini kliničnih preskušanj so bili bolniki z nedavnim srčnim infarktom, dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA III–IV) ali neurejeno hipertenzijo izključeni. Posledično so na voljo le omejeni podatki, zato je potrebno bolnike z omenjenimi obolenji skrbno nadzorovati.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zaradi farmakoloških učinkov in mehanizma delovanja memantina se lahko pojavijo naslednje interakcije:

Na podlagi mehanizma delovanja se pričakuje, da se učinki L-dope, dopaminergičnih agonistov in antiholinergikov lahko okrepijo ob sočasnem zdravljenju z antagonistom NMDA, kot je memantin. Učinki barbituratov in nevroleptikov so lahko zmanjšani. Sočasno dajanje memantina in spazmolitikov, dantrolena ali baklofena lahko spremeni njihove učinke, zato bo morda potrebna prilagoditev odmerka.

Sočasni uporabi memantina in amantadina se je potrebno izogniti zaradi tveganja za nastanek farmakotoksične psihoze. Obe učinkovini sta kemijsko sorodna antagonistom NMDA. Podobno velja za ketamin in deksstrometorfan (glejte tudi poglavje 4.4). Na voljo je tudi objavljen klinični primer o morebitnem tveganju sočasne uporabe memantina in fenitoina.

Druge učinkovine, kot so cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin in nikotin, ki uporabljajo isti ledvični kationski transportni sistem kot amantadin, prav tako lahko interagirajo z memantinom, kar vodi do možnega tveganja za porast plazemskih koncentracij.

Obstaja možnost zmanjšane serumske koncentracije hidroklorotiazida (HCT) pri sočasni uporabi memantina in HCT oziroma pri kakršni koli kombinaciji s HCT.

V okviru izkušenj v obdobju trženja so poročali o osamljenih primerih povečanja mednarodnega umerjenega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so bili sočasno zdravljeni z varfarinom. Čeprav vzročna povezanost ni bila ugotovljena, je pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s peroralnimi antikoagulanti, priporočljivo spremljanje protrombinskega časa ali INR.

V študijah farmakokinetike (PK) posameznega odmerka pri mladih zdravih osebah ni bilo opaziti interakcij učinkovina-účinkovina memantina z gliburidom/metforminom ali donepezilom.

V klinični študijah pri mladih zdravih osebah ni bilo opaziti pomembnega vpliva memantina na farmakokinetiko galantamina.

Memantin *in vitro* ni zaviral encimov CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monoooksigenaze, ki vsebuje flavin, epoksidne hidrolaze ali sulfatacije.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Za memantin ni na voljo kliničnih podatkov pri nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. V študijah na živalih so ugotovili, da memantin lahko zavira intrauterino rast pri izpostavljenosti, ki je enaka ali le malo višja od izpostavljenosti pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Memantina se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

##### Dojenje

Ni znano, ali se memantin izloča v materino mleko, čeprav bi iz njegove lipofilnosti lahko sklepali, da se. Ženske, ki prejemajo memantin, naj ne dojijo.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zmerna do huda Alzheimerjeva bolezen je običajno sama vzrok za nesposobnost vožnje in upravljanja strojev. Prav tako ima zdravilo Ymana tablete blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zato je potrebno bolnike opozoriti, da morajo biti posebno previdni.

#### **4.8 Neželeni učinki**

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z zmerno do hudo demenco, ki so zajela 1.784 bolnikov, zdravljenih s tabletami memantina, in 1.595 bolnikov, ki so prejeli placebo, se skupna incidenca neželenih učinkov pri tabletah memantina ni razlikovala od placeba, neželeni učinki pa so bili po resnosti večinoma blagi do zmerni. Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pogosteje pojavili pri skupini bolnikov, ki je jemala tablete memantina, kot pri skupini, ki je prejela placebo, so bili omotica (6,3 % proti 5,6 %), glavobol (5,2 % proti 3,9 %), zaprtje (4,6 % proti 2,6 %), somnolenca (3,4 % proti 2,2 %) in hipertenzija (4,1 % proti 2,8 %).

V spodnji preglednici so navedeni podatki o neželenih učinkih, zbrani v kliničnih študijah s tabletami memantina in od začetka trženja dalje. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki so razporejeni po organskih sistemih po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

|   |   |  |
|---|---|--|
| Infekcijske in parazitske bolezni                       | občasni   | glivične okužbe  |
| Bolezni imunskega sistema                               | pogosti   | preobčutljivost na zdravilo  |
| Psihiatrične motnje                                     | pogosti<br>občasni<br>občasni<br>neznana pogostnost | somnolenca<br>zmedenost<br>halucinacije <sup>1</sup><br>psihotične reakcije <sup>2</sup> |
| Bolezni živčevja  | pogosti<br>pogosti<br>občasni<br>zelo redki         | omotica<br>motnje ravnotežja<br>neobičajna hoja<br>epileptični napadi                    |
| Srčne bolezni   | občasni   | srčno popuščanje   |
| Žilne bolezni   | pogosti<br>občasni                                  | hipertenzija<br>venska tromboza/trombembolija  |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | pogosti   | dispneja   |
| Bolezni prebavil  | pogosti<br>občasni<br>neznana pogostnost            | zaprtje<br>bruhanje<br>pankreatitis <sup>2</sup>   |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   | pogosti<br>neznana pogostnost                       | zvišane vrednosti jetrnih testov<br>hepatitis  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | pogosti<br>občasni                                  | glavobol<br>utrujenost   |

<sup>1</sup> Halucinacije so bile večinoma opažene pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo boleznijo.

<sup>2</sup> Osamljeni primeri, o katerih so poročali v okviru izkušenj v obdobju trženja.

Alzheimerjeva bolezen je povezana z depresijo, samomorilnimi mislimi in samomorom. V okviru izkušenj v obdobju trženja so o teh dogodkih poročali pri bolnikih, zdravljenih s tabletami memantina.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500  
faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja so na voljo le omejene izkušnje s prevelikim odmerjanjem.

*Simptomi:* Sorazmerno veliki preveliki odmerki (200 mg in 105 mg/dan, tri dni) so bili povezani bodisi samo s simptomi utrujenosti, šibkosti in/ali driske bodisi niso bili povezani s simptomi. Pri prekomernem odmerjanju do 140 mg ali pri neznanih odmerkih so se pri bolnikih pokazali simptomi, povezani s centralnim živčnim sistemom (zmedenost, dremavost, somnolenca, vrtoglavica, vznemirjenost, agresivnost, halucinacije in motnje hoje) in/ali prebavili (bruhanje in driska).

V najhujšem primeru prevelikega odmerka je bolnik preživel peroralni vnos 2000 mg memantina z učinki na centralni živčni sistem (desetdnevna koma in kasneje diplopija in vznemirjenost). Bolnik je bil deležen simptomatskega zdravljenja in plazmafereze. Bolnik je okreval brez trajnih posledic.

V nekem drugem primeru velikega prevelikega odmerka je bolnik prav tako preživel in okreval. Peroralno je dobil 400 mg memantina. Pojavili so se simptomi, povezani s centralnim živčnim sistemom, kot so nemir, psihoza, vidne halucinacije, nagnjenost h konvulzijam, somnolenca, stupor in nezavest.

*Zdravljenje:* Pri prevelikem odmerku je potrebno simptomatsko zdravljenje. Specifičnega antidota za zastrupitev ali preveliko odmerjanje ni. Pri odstranjevanju učinkovine uporabljamo ustrezne standardne klinične postopke, kot so izpiranje želodca, medicinsko oglje (preprečevanje možne enterohepatične recirkulacije), acidifikacija urina, prisilna diureza.

Pri znakih in simptomih splošne prekomerne stimulacije centralnega živčnega sistema (CŽS) je treba razmisliti o previdnem simptomatskem kliničnem zdravljenju.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Psihoanaleptiki; Zdravila za zdravljenje demence; Druga zdravila za zdravljenje demence,  
oznaka ATC: N06DX01

Vse več je dokazov, da motnje v delovanju glutamatnega živčnega prenosa, še posebej preko receptorjev NMDA, prispevajo tako k izraženosti simptomov kot napredovanju bolezni pri nevrodegenerativni demenci.

Memantin je napetostno odvisni, nekompetitivni antagonist receptorjev NMDA z zmerno afiniteto. Uravnava učinke patološko zvišanih toničnih vrednosti glutamata, ki lahko vodijo v nevronske disfunkcije.

*Klinične študije:* Temeljna študija z memantinom v monoterapiji pri skupini bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo (3–14 točk na lestvici Kratklega preskusa spoznavnih sposobnosti - KPSS oz. MMSE ali "Mini Mental State Examination") je vključevala 252 bolnikov. Študija je pokazala koristne učinke zdravljenja z memantinom v primerjavi s placebom v obdobju 6 mesečnega zdravljenja (analiza

opazovanih primerov po lestvici CIBIC-plus ("*Clinician's Interview Based Impression of Change*" oz. Vtis sprememb na podlagi kliničnega intervjuja):  $p = 0,025$ ; lestvici ADCS-ADLsev ("*Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living*" oz. Vprašalnik vsakodnevnih aktivnosti):  $p = 0,003$ ; testi po SIB ("*Severe Impairment Battery*" oz. Sklop testov za hudo prizadetost):  $p = 0,002$ ).

Temeljna študija memantina v monoterapiji pri zdravljenju bolnikov z blago do zmerno Alzheimerjevo boleznijo (skupna ocena ob vključitvi od 10 do 22 točk na KPSS) je vključevala 403 bolnike. Pri bolnikih, zdravljenih z memantinom, se je pokazal statistično značilno boljši učinek kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pri primarnih ciljnih študije: po Lestvici za ocenjevanje Alzheimerjeve bolezni (ADAS-cog, "*Alzheimer's Disease Assessment Scale*") ( $p = 0,003$ ) in CIBIC-plus ( $p = 0,004$ ) po 24 tednih (LOCF, "*Last Observation Carried Forward*"). V drugo študijo zdravljenja z memantinom v monoterapiji pri blagi do zmerni Alzheimerjevi bolezni (skupna ocena KPSS ob vključitvi od 11 do 23 točk) so randomizirano vključili 470 bolnikov. V prospektivno opredeljeni primarni analizi v 24. tednu ni bilo statistično značilnih razlik pri primarnih ciljnih študije.

Meta-analiza bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo (skupna ocena KPSS ob vključitvi  $< 20$  točk), ki je zajela 6 študij faze III, kontroliranih s placebom in trajajočih 6 mesecev (vključno s študijami zdravljenja v monoterapiji ter študijami bolnikov na stabilnem odmerku zaviralcev acetilholinesteraze), je pokazala statistično značilen učinek v korist zdravljenja z memantinom na področjih spoznavnih funkcij ter globalnih in funkcionalnih domen.

Pri bolnikih, kjer so ocenili hkratno poslabšanje vseh treh domen, so rezultati pokazali statistično značilen učinek memantina pri preprečevanju poslabšanja, saj se je pri dvakrat več bolnikih, ki so prejeli placebo, kot pri bolnikih, zdravljenih z memantinom, pokazalo poslabšanje na področju vseh treh domen (21 % proti 11 %,  $p < 0,0001$ ).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

**Absorpcija:** Memantin ima absolutno biološko uporabnost okoli 100 %.  $T_{max}$  je med 3 in 8 urami. Kot kaže, hrana ne vpliva na absorpcijo memantina.

**Porazdelitev:** Ob dnevnih odmerkih 20 mg so v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene plazemske koncentracije memantina v razponu od 70 do 150 ng/ml (0,5–1  $\mu$ mol), z veliko variabilnostjo med posamezniki. Izračunali so, da je ob dnevnih odmerkih od 5 do 30 mg razmerje koncentracij v cerebrospinalnem likvorju (CSL) in serumu 0,52. Volumen porazdelitve je okoli 10 l/kg. Okoli 45 % memantina se veže na plazemske beljakovine.

**Biotransformacija:** Pri človeku je okoli 80 % memantina v obtoku v izvorni obliki. Pri človeku so poglavitni metaboliti N-3,5-dimetil-gludantan, izomerna mešanica 4- in 6-hidroksi-memantina in 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantana. Nobeden od teh metabolitov nima antagonističnega učinka na NMDA. *In vitro* niso zaznali presnove preko citokroma P450.

V študiji peroralnega  $^{14}C$ -memantina se je v 20 dneh izločilo 84 % odmerka, od tega več kot 99 % preko ledvic.

**Izločanje:** Memantin se izloča na monoeksponentni način s končnim razpolovnim časom ( $t_{1/2}$ ) od 60 do 100 ur. Pri prostovoljcih z normalnim delovanjem ledvic je celoten očistek ( $Cl_{tot}$ ) 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; del celotnega ledvičnega očistka je dosežen s pomočjo tubularne sekrecije.

V ledvično delovanje je vključena tudi tubularna reabsorpcija, verjetno preko beljakovinskega kationskega transporta. V primeru alkalnega urina lahko pride do zmanjšane hitrosti izločanja memantina za faktor 7 do 9 (glejte poglavje 4.4). Alkalizacija urina lahko nastopi po izraziti spremembi v prehrani, npr. po prehodu

z običajne prehrane na vegetarijansko prehrano ali v primeru obsežnega zaužitja alkalnih učinkovin za uravnavanje želodčne kisline.

*Linearnost:* Študije na zdravih prostovoljcih so pokazale, da ima memantin linearno farmakokinetiko v razponu odmerkov od 10 do 40 mg.

*Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje:* Pri odmerku 20 mg memantina na dan so vrednosti v CSL skladne s  $k_i$  vrednostjo ( $k_i$  = konstanta inhibicije) memantina, ki je v frontalnem korteksu pri človeku 0,5  $\mu\text{mol}$ .

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V kratkotrajnih študijah na podganah je memantin, tako kot drugi antagonisti receptorjev NMDA, povzročil vakuolizacijo in nekrozo v nevronih (Olneyeve lezije), vendar le pri odmerkih, ki povzročajo zelo visoke maksimalne plazemske koncentracije. Pred vakuolizacijo in nekrozo so se pojavili ataksija in drugi predklinični znaki. Ker ti učinki niso bili opaženi v dolgotrajnih študijah pri glodalcih ali drugih živalih, je klinična pomembnost teh ugotovitev neznana.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so pri glodalcih in psih, ne pa tudi pri opicah, občasno opazili spremembe na očeh. Specifične oftalmoskopske preiskave v kliničnih študijah z memantinom niso razkrile sprememb na očeh.

Pri glodalcih so opazili fosfolipidozo v pljučnih makrofagih, ker se je memantin kopičil v lizosomih. Ta učinek je poznan pri učinkovinah s kationskimi amfifilnimi lastnostmi. Možna je povezava med tem kopičenjem in vakuolizacijo, opaženo v pljučih. Ta učinek so opazili le pri visokih odmerkih pri glodalcih. Klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana.

V standardnih poskusih niso opazili genotoksičnosti. V študijah na miših in podganah, ki so potekale celo življenjsko dobo, niso opazili karcinogenosti. Memantin ni bil teratogen pri podganah in kuncih, niti pri odmerkih, toksičnih za mater, prav tako pa niso opazili neželenih učinkov na plodnost. Pri podganah so ugotovili zmanjšano rast ploda pri odmerkih, ki so bili primerljivi ali malo višji kot pri ljudeh.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

*Jedro tablete:*

silificirana mikrokristalna celuloza (mikrokristalna celuloza in brezvodni koloidni silicijev dioksid),  
premreženi natrijev karmelozat,  
smukec,  
magnezijev stearat.

*Filmska obloga tablete:*

hipromeloza,  
makrogol 400,  
titanov dioksid (E171).  
Dodatno za 15 mg tablete: rumeni železov oksid (E172).  
Dodatno za 20 mg tablete: rdeči železov oksid (E172).

### 6.2 Inkompatibilnosti



Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Pakiranja s 5 mg tabletami: Al/PVC pretisni omot po 7 tablet. Velikost pakiranja je 7 tablet.

Pakiranja z 10 mg tabletami: Al/PVC pretisni omot po 7, 10 ali 14 tablet. Velikost pakiranja je 7, 28 in 30 tablet.

Pakiranja s 15 mg tabletami: Al/PVC pretisni omot po 7 tablet. Velikost pakiranja je 7 tablet.

Pakiranja z 20 mg tabletami: Al/PVC pretisni omot po 7, 10 ali 14 tablet. Velikost pakiranja je 7, 28 in 30 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ALKALOID-INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana-Črnuče  
Slovenija  
tel.: +386 (0)1 300 42 90  
faks: +386 (0)1 300 42 91  
e-pošta: info@alkaloid.si

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/14/01930/001-010

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 27. 10. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 8. 2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

8.5.2019