

1.3.1	Memantine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Memaxa 10 mg filmsko obložene tablete

Memaxa 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Memaxa 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg memantinijevega klorida, kar ustreza 8,31 mg memantina.

Memaxa 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg memantinijevega klorida, kar ustreza 16,62 mg memantina.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat

Memaxa 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 51,45 mg laktoze monohidrata.

Memaxa 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 102,90 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Memaxa 10 mg filmsko obložene tablete

Bele, ovalne, izbočene filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani (dolžina tablete: 12,2–12,9 mm, debelina: 3,5–4,5 mm). Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Memaxa 20 mg filmsko obložene tablete

Bele, ovalne, izbočene filmsko obložene tablete (dolžina tablete: 15,7–16,4 mm, debelina: 4,7–5,7 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj začne in nadzoruje zdravnik, ki ima izkušnje z diagnozo in zdravljenjem Alzheimerjeve demence.

Odmerjanje

Zdravljenje naj se začne le, če je na voljo ustrezna oseba, ki bo skrbela za bolnika in nadzorovala

1.3.1	Memantine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

redno jemanje zdravila. Diagnozo je treba 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 klinično korist in prenašanje zdravljenja z memantinom ocenjevati v skladu s trenutno veljavnimi kliničnimi smernicami. Vzdrževalno zdravljenje lahko nadaljujemo, dokler obstaja korist za bolnika in dokler ga bolnik prenaša. O prekinitvi zdravljenja z memantinom je treba razmisliti, ko ni več dokazov o zdravilnem učinku ali pa bolnik zdravljenja ne prenaša.

Odrasli:

Prilagajanje odmerka

Največji dnevni odmerek je 20 mg. Da bi zmanjšali pojavnost neželenih učinkov, je v prvih treh tednih zdravljenja potrebno postopno povečevanje odmerka po 5 mg na teden, dokler ni dosežen vzdrževalni odmerek, in sicer:

1. teden (1.–7. dan):

Bolnik mora sedem dni jemati polovico 10-miligramske filmske obložene tablete (5 mg) na dan.

2. teden (8.–14. dan):

Bolnik mora sedem dni jemati eno 10-miligramsko filmsko obloženo tableto (10 mg) na dan.

3. teden (15.–21. dan):

Bolnik mora sedem dni jemati eno 10-miligramsko filmsko obloženo tableto in pol (15 mg) na dan.

Od 4. tedna dalje:

Bolnik mora jemati dve 10-miligramski filmski obloženi tableti (20 mg) na dan ali eno 20-miligramsko filmsko obloženo tableto na dan.

Vzdrževalni odmerek

Priporočen vzdrževalni odmerek je 20 mg na dan.

Starejši bolniki:

Na podlagi kliničnih študij je priporočen odmerek za bolnike starejše od 65 let, 20 mg na dan (dve 10-miligramski filmski obloženi tableti ali ena 20-miligramska filmska obložena tableta enkrat na dan), kot je opisano zgoraj.

Pediatrična populacija:

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Memaxa pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let ni priporočljiva.

Bolniki z ledvično okvaro:

Pri bolnikih z blago okvaro ledvičnega delovanja (kreatininski očistek 50–80 ml/min) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvičnega delovanja (kreatininski očistek 30–49 ml/min) naj bo dnevni odmerek 10 mg. Če bolnik zdravljenje dobro prenaša, se lahko odmerek po najmanj sedmih dneh zdravljenja poveča na največ 20 mg na dan, z upoštevanjem običajne titracijske sheme. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvičnega delovanja (kreatininski očistek 5–29 ml/min) naj bo dnevni odmerek 10 mg.

Bolniki z jetrno okvaro:

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh A in Child-Pugh B) prilagoditev odmerka ni potrebna. Podatki o uporabi memantina pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso na voljo. Dajanje zdravila Memaxa bolnikom s hudo jetrno okvaro ni priporočljivo.

Način uporabe

Zdravilo Memaxa je treba jemati peroralno enkrat na dan, vsak dan ob istem času. Bolnik lahko filmsko obložene tablete zaužije s hrano ali brez nje.

1.3.1	Memantine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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, ki so nagnjeni k epilepsiji.

Sočasni uporabi drugih antagonistov N-metil-D-aspartata (NMDA), kot so amantadin, ketamin ali dekskrometorfan, se je treba izogniti. Te učinkovine delujejo na isti receptorski sistem kot memantin, zato so lahko neželeni učinki (zlasti na centralni živčni sistem (CŽS)) pogostejši in bolj izraženi (glejte tudi poglavje 4.5).

Kadar so prisotni nekateri dejavniki, ki lahko zvišajo pH urina (glejte poglavje 5.2 Izločanje), je potreben skrben nadzor bolnika. Med te dejavnike spadajo izrazite spremembe v prehranjevanju, npr. prehod z običajne prehrane na vegetarijansko ali čezmerno zaužitje alkalno delujočih snovi proti želodčni kislini. Prav tako se pH urina lahko zviša pri ledvični tubularni acidozi (RTA) ali pri hudi okužbi mehurja, ki jo povzročajo bakterije vrste *Proteus*.

Iz večine kliničnih preskušanj so bili izključeni bolniki z nedavnim srčnim infarktom, dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA III–IV) ali neurejeno hipertenzijo. Posledično so podatki omejeni in priporočamo skrben nadzor bolnikov s temi obolenji.

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glede na farmakološke učinke in mehanizem 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 antagonistami NMDA kot je memantin. Učinki barbituratov in nevroleptikov so lahko zmanjšani. Sočasno dajanje memantina in spazmolitikov, dantrolena ali baklofena, lahko spremeni njune učinke, zato bo morda treba prilagoditi odmerke.
- Sočasni uporabi memantina in amantadina se je treba izogniti, ker lahko pride do pojava farmakotoksične psihoze. Obe učinkovini sta kemijsko sorodna antagonistam NMDA. Podobno velja za ketamin in dekskrometorfan (glejte tudi poglavje 4.4). Objavljeno je tudi poročilo o kliničnem primeru, ki kaže na možno tveganje tudi ob sočasnem uporabi 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 vstopajo v interakcijo z memantinom, kar lahko poveča tveganje za porast plazemske vrednosti.
- Ob sočasnem uporabi memantina in hidroklorotiazida (HCT) oziroma zdravil, ki vsebujejo HCT, lahko pride do zmanjšane serumske koncentracije HCT.
- V okviru izkušenj v obdobju trženja so pri bolnikih, ki so bili sočasno zdravljeni z varfarinom, poročali o osamljenih primerih povečanja mednarodnega umerjenega razmerja (INR). Čeprav vzročna povezanost ni bila dokazana, je pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s peroralnimi antikoagulantami, priporočljivo spremljanje protrombinskega časa oziroma INR.

1.3.1	Memantine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

V klinični raziskavi pri mladih zdravih posameznikih ni bilo opaziti pomembnega vpliva memantina na farmakokinetiko galantamina.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi memantina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. V študijah na živalih so ugotovili, da memantin lahko zavira intrauterino rast pri izpostavljenosti, ki je enaka ali le malo večja od izpostavljenosti pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Memantina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

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

Plodnost

V nekliničnih študijah plodnosti pri samcih in samicah ni bilo opaziti nobenih neželenih učinkov memantina.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zmerna do huda Alzheimerjeva bolezen je običajno vzrok za nesposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. Tudi zdravilo Memaxa lahko blago ali zmerno vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev, zato je treba bolnike opozoriti, da morajo biti posebno previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih bolnikov z zmerno do hudo demenco, ki so zajela 1.784 bolnikov, zdravljenih z memantinom in 1.595 bolnikov, ki so prejeli placebo, se skupna incidenca neželenih učinkov pri memantinu 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 memantin, kot pri skupini, ki je jemala placebo, so bili omotica (6,3 % proti 5,6 %), glavobol (5,2 % proti 3,9 %), zaprtje (4,6 % proti 2,6 %), zaspanost (3,4 % proti 2,2 %) in hipertenzija (4,1 % proti 2,8 %).

Preglednica neželenih učinkov

V preglednici so navedeni podatki o neželenih učinkih memantina, zbrani v kliničnih študijah in od začetka trženja. Neželeni učinki z enako pogostostjo so navedeni po padajoči resnosti. Neželeni učinki so razporejeni glede na organske sisteme ob uporabi naslednjega dogovora: 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

ORGANSKI SISTEM	POGOSTNOST	NEŽELENI UČINEK
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	glivične okužbe
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	preobčutljivost za zdravilo

1.3.1	Memantine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Psihiatrične motnje	Pogosti	zaspanost
	Občasni	zmedenost, halucinacije ¹
	Nepoznana pogostnost	psihotične reakcije ²
Bolezni živčevja	Pogosti	omotica, motnje ravnotežja
	Občasni	neobičajna hoja
	Zelo redki	epileptični napadi
Srčne bolezni	Občasni	odpovedovanje srca
Žilne bolezni	Pogosti	hipertenzija
	Občasni	venska/tromboza/tromboembolija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispneja
Bolezni prebavil	Pogosti	zaprtje
	Občasni	bruhanje
	Neznana pogostnost	pankreatitis ²
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	povečane vrednosti testov jetrne funkcije
	Neznana pogostnost	hepatitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	glavobol
	Občasni	utrujenost

¹ Halucinacije so bile večinoma opažene pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo boleznijo.

² Osamljeni primeri, o katerih so poročali v okviru izkušenj v obdobju trženja.

Alzheimerjeva bolezen je povezana z depresijo, samomorilnimi mislimi in samomorom. Pri bolnikih, zdravljenih z memantinom, so o teh dogodkih poročali po začetku trženja zdravila.

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 po prihodu zdravila na trg so na voljo le omejene izkušnje s prevelikim odmerjanjem.

Simptomi

Sorazmerno veliki čezmerni odmerki (200 mg na dan oziroma 105 mg na dan, tri dni) so bili povezani samo s simptomi utrujenosti, šibkosti in/ali driske ali pa simptomov sploh ni bilo. Pri prevelikih odmerkih do 140 mg in pri neznanih odmerkih so se pri bolnikih pokazali simptomi, povezani s centralnim živčnim sistemom (zmedenost, dremavost, zaspanost, 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.

1.3.1	Memantine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pojavili so se učinki na centralni živčni sistem (desetdnevna koma, kasneje diplopija in vznemirjenost). Bolnika so zdravili simptomatsko in tudi s plazmaferezo. Okreval je brez trajnih posledic.

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

Zdravljenje

Pri prevelikem odmerku je potrebno simptomatsko zdravljenje. Antidota za zastrupitev ali preveliko odmerjanje ni. Pri odstranjevanju učinkovine uporabljamo ustrezne standardne klinične postopke, kot so izpiranje želodca, medicinsko oglje (preprečevanje morebitne enterohepatične recirkulacije), nakisanje urina, prisilna diureza.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, druga zdravila za zdravljenje demence, oznaka ATC: N06DX01.

Mehanizem delovanja

Vse več je dokazov, da motnje v delovanju glutamatnega živčnega prenosa, še posebno prek receptorjev NMDA, prispevajo tako k izraženosti simptomov kot k napredovanju nevrodegenerativne demence.

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

Klinična učinkovitost in varnost

V temeljno klinično študijo je bilo vključenih 252 bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo, ki so ob vključitvi pri kratkem preizkusu spoznavnih sposobnosti (KPSS, angl. *Mini mental state examination*, MMSE) dosegli 3–14 točk. Po 6-mesečni monoterapiji z memantinom se je pri opazovanih bolnikih pokazalo izboljšanje v primerjavi s placebom (analiza opazovanih primerov po lestvici CIBIC-plus (vtis sprememb na podlagi kliničnega intervjuja, angl. *clinician's interview based impression of change*), $p = 0,025$; lestvici ADCS-ADLsev (vprašalnik vsakodnevnih aktivnosti, angl. *Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living*), $p = 0,003$; testi po SIB (sklop testov za hudo prizadetost, angl. *severe impairment battery*), $p = 0,002$).

Temeljna študija memantina v monoterapiji pri zdravljenju bolnikov z blago do zmerno Alzheimerjevo boleznijo (skupna ocena pri KPSS ob vključitvi od 10 do 22 točk) je zajela 403 bolnike. Pri bolnikih, zdravljenih z memantinom, se je pokazal statistično značilno boljši učinek kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pri primarnih ciljnih študijah: po lestvici za ocenjevanje Alzheimerjeve bolezni (*Alzheimer's disease assessment scale*, ADAS-cog) ($p = 0,003$), po lestvici CIBIC-plus pa ($p = 0,004$) po 24 tednih (*last observation carried forward*, LOCF). V drugi študiji zdravljenja z monoterapijo pri blagi do zmerni Alzheimerjevi bolezni (skupna ocena pri KPSS ob vključitvi od 11 do 23 točk), je bilo zajetih in randomiziranih 470 bolnikov. V prospektivno opredeljeni primarni analizi v 24. tednu ni bilo statistično značilnih razlik pri primarnih ciljnih študijah.

1.3.1	Memantine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Metaanaliza bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo (skupna ocena pri KPSS ob vključitvi < 20 točk), ki je zajela šest študij III. faze, kontroliranih s placebom in trajajočih šest mesecev (vključno s študijami zdravljenja v monoterapiji ter študijami bolnikov, ki so dobivali stabilni odmerki zaviralcev acetilholinesteraze), je pokazala statistično značilen učinek v korist zdravljenja z memantinom pri spoznavnih funkcijah ter globalnih in funkcionalnih področjih. Pri bolnikih, kjer so ocenili hkratno poslabšanje vseh treh področij, so rezultati pokazali statistično značilen učinek memantina pri preprečevanju poslabšanja, saj se je pokazalo poslabšanje pri dvakrat več bolnikih, ki so prejeli placebo, kot pri bolnikih, zdravljenih z memantinom, na vseh treh področjih (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 njegovo absorpcijo.

Porazdelitev

Ob dnevnih odmerkih po 20 mg so v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene plazemske koncentracije memantina od 70 do 150 ng/ml (0,5–1 μ mol), med posamezniki pa so velike razlike. Izračunali so, da je pri dnevnih odmerkih od 5 do 30 mg razmerje med koncentracijo 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 (nespremenjeni) obliki. Pri človeku so najpomembnejši presnovki N-3,5-dimetil-gludantan, izomerna mešanica 4- in 6-hidroksi-memantina in 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Noben od teh presnovkov nima antagonističnega učinka na NMDA. *In vitro* niso zaznali presnove preko citokroma P₄₅₀. V študiji s peroralnim memantinom, označenim s ¹⁴C, se je v 20 dneh izločilo povprečno 84 % odmerka, od tega več kot 99 % prek ledvic.

Izločanje

Memantin se izloča na monoeksponentni način s terminalnim razpolovnim časom ($t_{1/2}$) od 60 do 100 ur. Pri prostovoljcih z normalnim ledvičnim delovanjem je celoten očistek (Cl_{tot}) 170 ml/min/1,73 m²; del celotnega ledvičnega očistka je dosežen s tubularno sekrecijo.

V ledvicah poteka tudi tubularna reabsorpcija, verjetno prek beljakovinskega kationskega transporta. Pri alkalnem urinu lahko pride do zmanjšane hitrosti izločanja memantina za 7- do 9-krat (glejte poglavje 4.4). Alkalizacija urina lahko nastopi po izraziti spremembi v prehrani, npr. po prehodu z običajne prehrane na vegetarijansko, ali pri čezmernem zaužitju alkalnih učinkovin za uravnavanje želodčne kisline.

Linearnost

Študije na zdravih prostovoljcih so pokazale, da ima memantin linearno farmakokinetiko pri odmerkih, velikih od 10 do 40 mg.

Farmakokinetično/farmakodinamična povezava

Pri odmerku 20 mg memantina na dan so vrednosti v CSL skladne z vrednostjo k_i (k_i = konstanta inhibicije) memantina, ki je v frontalnem korteksu pri človeku 0,5 μ mol.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V kratkotrajnih študijah na podganah je memantin, tako kot drugi antagonisti receptorjev NMDA, povzročil nastanek vakuol in nekrozo v nevronih (Olneyjeve lezije), vendar le pri odmerkih, ki povzročajo zelo veliko maksimalno plazemsko koncentracijo. Pred vakuolizacijo in nekrozo so se

1.3.1	Memantine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

pojavi ataksija in drugi predklinični znaki. Ker ti učinki niso bili opaženi v dolgotrajnih študijah pri glodavcih ali drugih živalih, je klinična pomembnost teh pojavov neznana.

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

Pri glodavcih 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 nastankom vakuol v pljuči. Ta učinek so opazili le pri velikih odmerkih pri glodavcih. Klinična pomembnost teh pojavov ni znana.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza (E460)

brezvodni koloidni silicijev dioksid

smukec (E553b)

magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1), 30-odstotna disperzija

natrijev lavrilsulfat

polisorbat 80

smukec (E553b)

triacetin

emulzija simetikona (vsebuje dimetikon, hidratirani koloidni silicijev dioksid, makrogol stearileter, vodikov peroksid, sorbinsko kislino, vodo)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PVDC//Al): 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 ali 112 filmsko

PI_Text019323_1	- Updated:	Page 8 of 9
-----------------	------------	-------------

1.3.1	Memantine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/12/00991/001–026

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 11. 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 4. 9. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 12. 2021