

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Memantin STADA 10 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pumppu: Yksi pumpun käyttökerta (yksi pumpun painallus alaspäin) annostelee 0,5 ml oraaliliuosta, joka sisältää 5 mg memantiinihydrokloridia, joka vastaa 4,16 mg memantiinia.

Annostelupipetti: 0,5 ml sisältää memantiinihydrokloridia 5 mg, joka vastaa 4,16 mg memantiinia.

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 10 mg memantiinihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 100 mg sorbitolia (E420) ja 0,5 mg kaliumia, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Oraaliliuos on kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu kohtalaista tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa Alzheimerin dementian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri, jonka tulee valvoa sitä. Hoito tulee aloittaa vain, mikäli potilaalla on hoitaja, joka valvoo lääkkeen ottamista säännöllisesti. Diagnoosi on tehtävä voimassa olevien ohjeiden mukaisesti. Memantiinin siedettävyyden ja annostus on arvioitava säännöllisesti, mieluummin kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Sen jälkeen memantiinin kliininen hyöty sekä hoidon siedettävyyden on arvioitava säännöllisesti voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaan. Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin hoidosta on potilaalle terapeuttista hyötyä ja potilas sietää memantiinihoidon hyvin. Hoidon lopettamista on harkittava kun terapeuttista vaikutusta ei enää ole tai jos potilas ei siedä hoitoa.

Lääkevalmiste otetaan kerran vuorokaudessa, samaan aikaan joka päivä. Oraaliliuosta ei saa kaataa, pumpata tai pipetoida suoraan pullosta tai pipetistä suuhun vaan se pitää annostella lusikkaan tai vesilasiiin pumpulla tai pipetillä.

Seikkaperäiset ohjeet lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisesta sekä käsittelyohjeet, ks. kohta 6.6.

Oraaliliuos voidaan ottaa ruoan kera tai tyhjään mahaan.

Aikuiset:

Annoksen nosto

Enintään 20 mg kerran vuorokaudessa. Haittavaikutusten vaaran vähentämiseksi ylläpitoannokseen on siirryttävä vaiheittain lisäämällä annosta 5 mg viikossa ensimmäisten kolmen viikon ajan seuraavasti:

(a) 5 mg/pumpun painallus oraaliliuos:

Viikko 1 (päivät 1-7):

Potilaan pitää ottaa 0,5 ml (5 mg) eli yhden pumpun painalluksen verran oraaliliuosta vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Viikko 2 (päivät 8-14):

Potilaan pitää ottaa 1 ml (10 mg) eli kahden pumpun painalluksen verran oraaliliuosta vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Viikko 3 (päivät 15-21):

Potilaan pitää ottaa 1,5 ml (15 mg) eli kolmen pumpun painalluksen verran oraaliliuosta vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Viikosta 4 lähtien:

Potilaan pitää ottaa 2 ml (20 mg) eli neljän pumpun painalluksen verran oraaliliuosta kerran vuorokaudessa.

(b) Annostelu pipetillä:

Viikko 1 (päivät 1-7):

Potilaan pitää ottaa 0,5 ml (5 mg) oraaliliuosta 7 vuorokauden ajan.

Viikko 2 (päivät 8-14):

Potilaan pitää ottaa 1 ml (10 mg) oraaliliuosta 7 vuorokauden ajan.

Viikko 3 (päivät 15-21):

Potilaan pitää ottaa 1,5 ml (15 mg) oraaliliuosta 7 vuorokauden ajan.

Viikosta 4 lähtien:

Potilaan pitää ottaa 2 ml (20 mg) oraaliliuosta kerran vuorokaudessa.

Ylläpitoannos

Suosittelu ylläpitoannos on 20 mg vuorokaudessa.

Ikääntyneet: Kliinisiin tutkimuksiin perustuva annostussuositus yli 65-vuotiaiden potilaiden osalta on 20 mg vuorokaudessa (2 ml eli neljän pumpun painalluksen verran oraaliliuosta) edellä kuvatulla tavalla.

Pediatriset potilaat: Tämän lääkevalmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei tässä ikäryhmässä ole osoitettu.

Munuaisten toimintahäiriöt: Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinin puhdistuma 50 - 80 ml/min). Potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 30 - 49 ml/min) annoksen tulee olla 10 mg (1 ml eli kahden pumpun painalluksen verran oraaliliuosta) vuorokaudessa. Jos vähintään 7 hoitopäivän jälkeen siedettävyyden on hyvä, annoksen voi vaiheittain nostaa 20 mg:aan vuorokaudessa tavanomaisen

annostusohjeen mukaan. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 5-29 ml/min), annoksen tulee olla 10 mg (1 ml eli kahden pumpun painalluksen verran oraaliliuosta) vuorokaudessa.

Maksan toimintahäiriöt: Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A tai Child-Pugh B), annosta ei tarvitse muuttaa. Memantiinin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tietoa saatavilla. Tätä lääkevalmistetta ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuus on tarpeen potilailla, joilla on epilepsia, aikaisemmin todettu kouristuskohtauksia tai alttiutta epilepsiaan.

Muiden N-metyyli-D-aspartaatin (NMDA) antagonistien kuten amantadiinin, ketamiinin tai deksametorfaanin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Nämä yhdisteet vaikuttavat samaan reseptorijärjestelmään kuin memantiini, joten lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia (lähinnä keskushermostoon liittyviä) tavallista useammin tai ne voivat olla voimakkaampia (ks. myös kohta 4.5).

Jotkin virtsan pH-arvoa nostavat tekijät (ks. kohta 5.2, "Eliminaatio") voivat edellyttää potilaan tarkkaa seurantaa. Tällaisia tekijöitä ovat muun muassa äkilliset ruokavalion muutokset esimerkiksi sekaravinnon syöjästä vegetaariksi tai antasidien runsas käyttö. Virtsan pH-arvon nousu voi johtua myös munuaisperäisestä asidoosista (RTA) tai *Proteus* -bakteerien aiheuttamista vakavista virtsatietulehduksista.

Useimmissa kliinisissä kokeissa potilaat, joilla on hiljattain ollut sydäninfarkti, kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta (NYHA III-IV) tai hallitsematon verenpainetauti, suljettiin pois. Tästä johtuen tällaisia potilaita koskevia tietoja on saatavana vain vähän, ja heitä on seurattava tarkkaan.

Apuaineet: Oraaliliuos sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Memantiinin farmakologisista vaikutuksista ja vaikutustavasta johtuen voi syntyä seuraavia yhteisvaikutuksia:

- Vaikutustavan perusteella vaikuttaa siltä, että L-dopan, dopaminergisten agonistien ja antikolinergien vaikutuksia saattaa voimistaa memantiinin kaltaisten NMDA-antagonistien samanaikainen käyttö. Barbituraattien ja neuroleptien vaikutus voi heikentyä. Memantiinin anto samanaikaisesti kouristuksia ehkäisevien lääkeaineiden, dantroleenin tai baklofeenin kanssa saattaa muuttaa niiden vaikutuksia. Annosta on ehkä säädettävä.
- Memantiinin samanaikaista käyttöä amantadiinin kanssa tulisi välttää farmakotoksisen psykoosin vaaran vuoksi. Aineet ovat kemiallisesti samantapaisia NMDA-antagonisteja. Tämä saattaa koskea myös ketamiinia ja deksametorfaania (ks. myös kohta 4.4). Memantiinin ja fenytoiinin yhdistämisen mahdollisesta vaarasta on julkaistu yksi tapausselostus.
- Myös muut lääkeaineet kuten simetidiini, ranitidiini, prokainamidi, kinidiini, kiniini ja nikotiini, jotka käyttävät samaa munuaisten kationikuljetusjärjestelmää kuin amantadiini,

voivat mahdollisesti aiheuttaa interaktion memantiinin kanssa ja aiheuttaa plasmatason mahdollisen kohoamisen vaaran.

- Mahdollisesti hydroklooritiatsidin (HCT) seerumitaso alenee, kun memantiinia annetaan HCT:n tai HCT-yhdistelmävalmisteen kanssa.
- Markkinoille tulon jälkeen on havaittu yksittäisiä tapauksia kansainvälisen vakioidun suhdeluvun (INR) arvon noususta potilailla, jotka ovat saaneet varfariinia samaan aikaan memantiinin kanssa. Vaikka syy-seuraussuhdetta ei olekaan osoitettu memantiinin ja varfariinin välillä, on protrombiini-ajan tai INR-arvon seuranta suositeltava potilaille, jotka saavat oraalista antikoagulanttihoitoa samanaikaisesti memantiinin kanssa.

Nuorilla terveillä koehenkilöillä tehdyissä farmakokineettisissä kerta-annostutkimuksissa ei havaittu olennaista yhteisvaikutusta memantiinin ja glyburidin/metformiinin tai donepetsiilin välillä.

Nuorilla terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu memantiinin olennaisesti vaikuttavan galantamiinin farmakokinetiikkaan.

Memantiini ei estänyt CYP 1A2-, 2A6-, 2C9-, 2D6-, 2E1-, 3A-isoentsyymejä, flaviinia sisältävää mono-oksigenaasia, epoksidihydrolaasia eikä sulfataatiota *in vitro* -tutkimuksessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Memantiinista ei ole olemassa kliinisiä tietoja altistettujen raskauksien osalta. Eläinkokeissa on saatu viitteitä kohdussa tapahtuvan kasvun vähenemisen riskistä altistumistasoilla, jotka ovat samat tai hieman korkeammat kuin ihmisille aiheutuva altistus (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Memantiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö memantiini ihmisen rintamaitoon, mutta aineen lipofiilisyyden huomioon ottaen tämä on todennäköistä. Memantiinia käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kohtalainen tai vaikea Alzheimerin tauti vaikuttaa tavallisesti haitallisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Lisäksi tällä lääkevalmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Avohoidossa olevia potilaita on siksi kehoitettava olemaan erityisen varovaisia.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaiden dementian aste vaihteli lievästä vaikeaan, hoidettiin 1784 potilasta memantiinihydrokloridilla ja 1595 potilasta lumelääkkeellä. Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli ryhmissä samaa luokkaa, ja haittatapahtumat olivat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia. Yleisimpiä haittatapahtumia, joita esiintyi enemmän tällä lääkeaineryhmällä kuin lumeryhmässä, olivat huimaus (6,3 % / 5,6 %), päänsärky (5,2 % / 3,9 %), ummetus (4,6 % / 2,6 %), uneliaisuus (3,4 % / 2,2 %) ja kohonnut verenpaine (4,1 % / 2,8 %).

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia on esiintynyt memantiinihydrokloridia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ja sen tultua markkinoille. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmittäin seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Siini-infektiot
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys lääkevalmisteelle
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Uneliaisuus
	Melko harvinainen	Sekavuus
	Melko harvinainen	Aistiharhat ¹
	Tuntematon	Psykoottiset reaktiot ²
Hermosto	Yleinen	Huimaus
	Melko harvinainen	Tasapainohäiriöt
	Hyvin harvinainen	Epileptiset kohtaukset
Sydän	Melko harvinainen	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Yleinen	Kohonnut verenpaine
	Melko harvinainen	Laskimotukos/tromboembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ummetus
	Melko harvinainen	Oksentelu
	Tuntematon	Haimatulehdus ²
Maksa ja sappi	Yleinen	Kohonneet arvot maksan toimintakokeissa
	Tuntematon	Maksatulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Väsytys

¹ Aistiharhoja on todettu lähinnä vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla.

² Markkinoille tulon jälkeen yksittäisiä tapauksia on raportoitu.

Alzheimerin tautiin voi liittyä masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhia. Markkinoille tulon jälkeen tällaisia tapauksia on raportoitu tätä lääkevalmistetta saavilla potilailla.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on yliannoksista vain vähän kokemuksia.

Oireet: Suhteellisen suuriin yliannoksiin (200 mg tai 105 mg vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan) liittyy väsymystä, heikotusta ja/tai ripulia tai ei mitään oireita. Alle 140 mg:n yliannoksilla tai yliannoksilla, joiden annos ei ole tiedossa, potilailla on esiintynyt keskushermosto-oireita (sekavuus, uneliaisuus, huimaus, levottomuus, vihamielisyys, aistiharhat ja kävelyn häiriöt) ja ruoansulatuselimistön oireita (oksentelu ja ripuli).

Suurimmasta tunnetusta yliannostuksesta (2000 mg) potilas selvisi hengissä. Seurauksena oli keskushermostovaikutuksia (10 vuorokautta kestänyt kooma ja myöhemmin kaksoiskuvia ja rauhattomuutta). Potilas sai oireenmukaista hoitoa ja lisäksi käytettiin plasmafereesiä. Potilas toipui eikä pysyviä vaurioita todettu.

Toisessa suuressa yliannostapauksessa potilas otti 400 mg memantiinia suun kautta, jäi henkiin ja toipui. Yliannoksesta seurasi keskushermostovaikutuksia kuten levottomuutta, psykoosi, näköharhoja, kouristusherkkyyttä, uneliaisuutta, tokkuraisuutta ja tajuttomuus.

Hoito: Yliannostusta pitää hoitaa oireenmukaisesti. Memantiinille ei ole spesifistä vastalääkettä. Tavanomaisia menetelmiä, kuten mahahuuhtelua, lääkehiilen antoa (lääkkeen enterohepaattisen imeytymisen estämiseksi), virtsan happamoittamista ja tehostettua diureesia pitää käyttää lääkeaineen poistamiseksi.

Keskushermoston liialliseen stimulaatioon viittaavien oireiden yhteydessä on harkittava symptomaattisia kliinisiä hoitoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut dementialääkkeet, ATC-koodi: N06DX01.

On saatu yhä enemmän todisteita siitä, että glutamatergisen hermovälityksen toimintahäiriöt erityisesti NMDA-reseptoreissa vaikuttavat sekä neurodegeneratiivisen dementian ilmenemiseen että taudin etenemiseen.

Memantiini on jänniteriippuvainen, kohtalaisen affiniteetin omaava ei-kilpaileva NMDA-reseptorin antagonist. Se muuttaa patologistesti kohonneiden glutamaatin toonisten tasojen vaikutuksia, joista voi aiheutua hermoston toimintahäiriöitä.

Kliiniset tutkimukset: Keskeisessä monoterapiatutkimuksessa, jossa potilailla oli kohtalainen tai vaikea Alzheimerin tauti (Mini Mental State Examination-testin (MMSE) kokonaispistemäärä alkuvaiheessa 3–14), oli mukana 252 avohoitopotilasta. Tutkimus osoitti, että memantiini oli lumelääkettä tilastollisesti merkittävästi tehokkaampi kuuden kuukauden hoidon jälkeen tärkeimmillä teho mittaavilla menetelmillä arvioituna (analysoitujen potilaiden Clinician's Interview-Based Impression of Change s.o. lääkärin haastatteluihin perustuva käsitys potilaan tilassa tapahtuneista muutoksista (CIBIC-plus): $p = 0,025$; Alzheimerin tautia sairastavan potilaan päivittäistä toimintakykyä ja sen vaikeusastetta arvioiva mittari (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; Severe Impairment Battery-asteikko (SIB): $p = 0,002$).

Toisessa keskeisessä monoterapiatutkimuksessa, jossa memantiinilla hoidettiin lievää tai kohtalaista Alzheimerin tautia (MMSE-kokonaispistemäärä alkuvaiheessa 10–22), oli mukana 403 potilasta. Ensisijaisilla tehomuuttujilla arvioituna olivat tulokset memantiinia saaneilla potilailla tilastollisesti merkittävästi paremmat kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Käytetyt arviointiasteikot olivat Alzheimerin taudin arviointiasteikko (ADAS-cog) ($p = 0,003$) ja CIBIC-plus ($p = 0,004$) viikolla 24 (Last Observation Carried Forward (LOCF)-analyysi). Kolmanteen monoterapiatutkimukseen satunnaistettiin kaikkiaan 470 lievää tai kohtalaista Alzheimerin tautia sairastavaa potilasta (MMSE-kokonaispistemäärä alkuvaiheessa 11–23). Etukäteen määritetyssä ensisijaisessa tehoanalyysissä ei saavutettu tilastollista merkittävyyttä viikolla 24.

Kuuden III vaiheen lumekontrolloidun puolen vuoden tutkimuksen (joista osa oli monoterapiatutkimuksia ja osassa potilaat käyttivät jatkuvasti samansuuruisista annosta asetyylikoliiniesteraasin estäjää) meta-analyysissä, kohtalaista tai vaikeaa Alzheimerin tautia

sairastavilla potilailla (MMSE-kokonaispistemäärä < 20), saavutettiin memantiinilla tilastollisesti merkitsevästi parempi vaikutus kognitiiviseen suorituskykyyn, yleisvointiin ja toimintakykyyn. Kun tutkittiin niitä potilaita, joiden tila huononi samanaikaisesti kaikilla kolmella alueella, havaittiin, että memantiini esti tilan huononemista tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin lume. Huononemista todettiin kaikilla kolmella alueella kaksi kertaa niin monella lumelääkettä saaneella kuin memantiinia saaneella potilaalla (21 % / 11 %, $p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Memantiinin absoluuttinen hyötyosuus on noin 100 %. Sen t_{\max} on 3-8 tuntia. Ruoka ei vaikuta memantiinin imeytymiseen.

Jakaantuminen: Vuorokautiset 20 mg annokset johtavat plasmassa memantiinin vakaan tilan pitoisuuteen välillä 70-150 ng/ml (0,5-1 μmol). Yksilölliset erot ovat suuria. Annosteltaessa 5-30 mg:n vuorokausiannoksia määritettiin aivo-selkäydinneste (CSF)/seerumisuhteen keskiarvoksi 0,52. Jakaantumistilavuus on noin 10 l/kg. Noin 45 % memantiinista on sitoutuneena plasman proteiineihin.

Biotransformaatio: Ihmisellä noin 80 % elimistössä olevasta memantiinista on muuttumatonta. Tärkeimmät metaboliitit ihmisessä ovat N-3,5-dimetyyli-gludantaani, 4- ja 6-hydroksimemantiinin isomeerinen seos ja 1-nitroso-3,5-dimetyyli-adamantaani. Nämä metaboliitit eivät toimi NMDA:n antagonisteina. Sytokromi P 450:n aiheuttamaa metaboliaa ei ole havaittu *in vitro* -tutkimuksessa.

Tutkimuksessa, jossa käytettiin suun kautta annettua ^{14}C -memantiinia, keskimäärin 84 % annoksesta poistui 20 vuorokauden kuluessa ja yli 99 % erittyi munuaisten kautta.

Eliminaatio: Memantiini poistuu elimistöstä monoeksponentiaalisesti ja saavuttaa lopullisen $t_{1/2}$:n 60-100 tunnissa. Vapaaehtoisilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, kokonaispuhdistuma (Cl_{tot}) oli 170 ml/min/1,73 m^2 ja osa munuaisten kautta tapahtuvasta kokonaispuhdistumasta saavutettiin tubuluserityksellä.

Munuaisissa tapahtuvaan käsittelyyn liittyy myös uudelleenimeytymistä munuaistiehyistä, minkä aiheuttavat todennäköisesti kationiset kuljetusproteiinit. Mikäli virtsa on emäksistä, memantiinin puhdistuma munuaisten kautta voi vähentyä kertoimella 7-9 (ks. kohta 4.4). Virtsan muuttuminen emäksiseksi voi johtua muun muassa äkillisistä ruokavalion muutoksista esimerkiksi sekaravinnon syöjästä vegetaariksi tai antasidien runsaasta käytöstä.

Lineaarisuus: Vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että farmakokinetiikka on lineaarista 10-40 mg:n annosvälillä.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde: Memantiinin 20 mg vuorokausiannoksella CSF-tasot vastaavat memantiinin k_i -arvoa (k_i = inhibiitiovakio), joka on 0,5 μmol ihmisen frontaalivakuossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla tehdyissä lyhytaikaisissa tutkimuksissa memantiini on muiden NMDA-antagonistien tapaan aiheuttanut hermojen vakuolisaatiota ja nekroosia (Olney-leesioita) vasta annoksilla, jotka aiheuttavat erittäin korkeita huippupitoisuuksia seerumissa. Vakuolisaatiota ja nekroosia edelsivät ataksia ja muut prekliiniset oireet. Koska vaikutuksia ei ole todettu jyrksijöillä tai muilla eläimillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa, näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Silmän muutoksia havaittiin vaihtelevasti jyrksijöillä ja koirilla tehdyissä toistetun annoksen toksisuustutkimuksissa, mutta ei apinoilla tehdyissä tutkimuksissa. Memantiinin kliinisiin tutkimuksiin liittyvissä erityisissä silmätutkimuksissa ei havaittu silmämuutoksia.

Jyrsijöissä havaittiin memantiinin lysosomeihin kertymisestä johtuvaa fosfolipidoosia keuhkomakrofageissa. Vaikutus on tunnettu muilla kationiamfifiilisiä ominaisuuksia omaavilla lääkeaineilla. Tämän kertymisen ja keuhkoissa havaitun vakuolisaation välillä on mahdollisesti yhteys. Vaikutus todettiin vain jyrsijöissä isoilla annoksilla. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Geenitoksisuutta ei ole havaittu memantiinille tehdyissä vakiotesteissä. Karsinogeenisyyttä ei havaittu hiirillä ja rotilla tehdyissä elinikäistutkimuksissa. Memantiini ei ollut teratogeenista rotissa ja kaneissa edes emolle toksisilla annoksilla, eikä memantiinin ole todettu vaikuttavan haitallisesti hedelmällisyyteen. Rotilla tehdyissä kokeissa on havaittu sikiön kasvun vähenemistä altistumistasoilla, jotka ovat samat tai hieman korkeammat kuin ihmisille aiheutuva altistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kaliumsorbaatti E202
Sorbitoli E420
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

Avaamisen jälkeen oraali liuos on käytettävä 12 viikon kuluessa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Pulloa, johon on kiinnitetty pumppu, saa säilyttää ja kuljettaa vain pystyasennossa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

50 ml, 100 ml tai 10×50 ml lasipullo (tyyppi III), jossa on kierrekorkki (PP) ja pumppu (PP ja LPDE) tai annostelupipetti (LDPE ja polystyreeni). **Annostelupipetissä on mitta-asteikko, jonka mittaväli on 0,5 ml.**

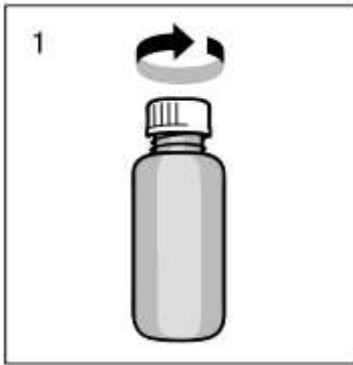
Kaikkia pakkauksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

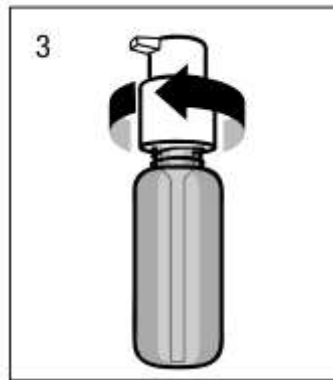
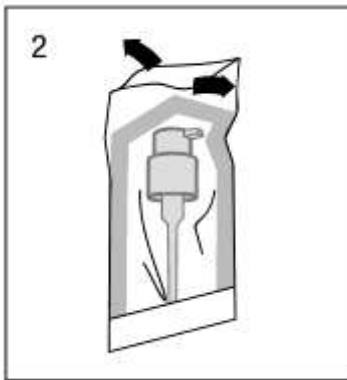
Pumpun käyttöohjeet

Ennen ensimmäistä käyttökertaa annospumppu pitää kiertää kiinni pulloon. Kierrekorkki pitää irrottaa pullosta vastapäivään kiertämällä (kuva 1).



Annospumpun kiinnitys pulloon:

Annospumppu otetaan muovipussista (kuva 2) ja asetetaan pullon päälle työntäen samalla muovinen nousuputki varovasti pulloon. Annospumppu kierretään myötäpäivään lujasti kiinni pullonkaulaan (kuva 3). Se kierretään paikalleen vain kerran käytön alussa, eikä sitä pidä irrottaa.



Annospumpun käyttö annosteluun:

Annospumpun päällä on kaksi asentoa, ja sitä on helppo kiertää vastapäivään (auki) ja myötäpäivään (kiinni). Annospumpun päätä ei saa painaa, kun se on kiinni -asennossa. Oraaliliuosta voi annostella vain auki -asennossa. Annostelua varten pumpun päätä pitää kiertää nuolen suuntaan noin kahdeksasosa kierrosta, kunnes tuntuu vastus (kuva 4). Sitten annospumppu on valmis käyttöön.



Annospumpun valmistelu:

Annospumpusta ei vielä ensimmäisellä painalluksella tule oikeaa oraaliliuosannosta. Siksi pumppu täytyy valmistella käyttöön painamalla sen pää pohjaan saakka viisi kertaa peräkkäin (kuva 5).

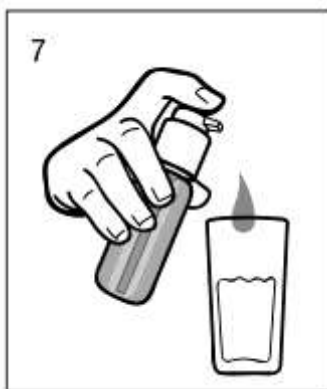


Pumpusta tässä vaiheessa tuleva oraaliliuos heitetään pois. Kun pumpun päätä painaa seuraavan kerran pohjaan asti (vastaa 1 pumpun painallusta), pumpusta tulee oikeansuuruinen annos (1 pumpun painallus vastaa 0,5 ml oraaliliuosta ja sisältää 5 mg memantiinihydrokloridia, joka on oraaliliuoksen vaikuttava aine; kuva 6).



Annospumpun oikea käyttö:

Suuttimen alle pitää asettaa vesilasi tai lusikka, ja annospumpun päätä pitää painaa rauhallisesti ja napakasti (ei liian hitaasti) pohjaan asti (kuva 7, kuva 8).



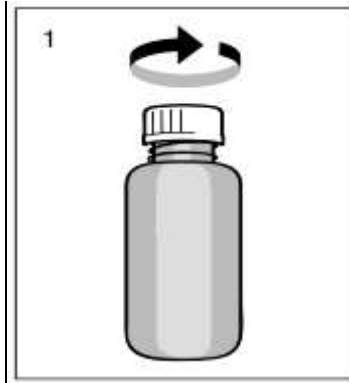
Otteen annospumpun päästä voi sitten irrottaa, ja pumppu on valmis seuraavaan painallukseen.

Annospumppua saa käyttää vain pullossa olevan Memantin Stada -oraaliliuoksen annosteluun, ei muiden aineiden annosteluun eikä muihin säiliöihin kiinnitettynä. Ellei pumppu toimi kuvatulla tavalla, kun sitä käyttää ohjeiden mukaan oikeaan tarkoitukseen, potilaan pitää ottaa yhteys hoitavaan lääkäriin tai apteekkiin. Annospumppu on suljettava käytön jälkeen.

Annostelupipetin käyttöohjeet:

Kuva 1.

Irrota kierrekorkki pullosta kiertämällä vastapäivään.

**Kuva 2.**

Aseta pipetti pulloon. Ylintä rengasta painetaan tarvittavaan millilitra- tai milligrammamäärään asti samalla kun pidetään kiinni alarenkaasta.

**Kuva 3.**

Poista pipetti pullosta pitämällä kiinni alarenkaasta.

Liuosta ei saa pipetoida pullosta suoraan suuhun. Liuos annostellaan pipetillä lusikkaan tai vesilasiin.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

30785

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.9.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.3.2016