

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Memantin Orion 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Memantin Orion 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg memantiinihydrokloridia, mikä vastaa 8,31 mg memantiinia.

Yksi 20 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg memantiinihydrokloridia, mikä vastaa 16,62 mg memantiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti on valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea (noin 13,0 x 5,5 mm), kaksoiskupera, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä '10' ja vastakkaisella puolella jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

20 mg:n kalvopäällysteinen tabletti on vaaleanpunainen tai harmaanpunainen, soikea (noin 15,3 x 6,2 mm), kaksoiskupera, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä '20'. Vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Kohtalaista tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavien aikuisten potilaiden hoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa Alzheimerin dementian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri, jonka pitää valvoa sitä.

#### Annostus

Hoidon saa aloittaa vain, mikäli potilaalla on hoitaja, joka valvoo potilaan lääkkeen ottamista säännöllisesti. Diagnoosi on tehtävä voimassaolevien ohjeiden mukaisesti. Memantiinin siedettävyys ja annostus on arvioitava säännöllisesti, mieluummin kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Sen jälkeen memantiinin kliininen hyöty sekä hoidon siedettävyys 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.

*Aikuiset:*

Annoksen titraus

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

Annoslisäykseen on saatavilla muita tablettivahvuuksia.

Viikko 1 (päivät 1–7):

Potilaan pitää ottaa puolikas 10 mg kalvopäällysteinen tabletti (5 mg) kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Viikko 2 (päivät 8–14):

Potilaan pitää ottaa yksi 10 mg kalvopäällysteinen tabletti (10 mg) kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Viikko 3 (päivät 15–21):

Potilaan pitää ottaa puolitoista 10 mg kalvopäällysteistä tablettia (15 mg) kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Viikosta 4 lähtien:

Potilaan pitää ottaa kaksi 10 mg kalvopäällysteistä tablettia (20 mg) tai yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa.

Ylläpitoannos

Suosittelun ylläpitoannos on 20 mg vuorokaudessa.

***Erityisryhmät***

*Iäkkäät*

Kliinisiin tutkimuksiin perustuva annostussuositus yli 65-vuotiaille potilaille on 20 mg vuorokaudessa (kaksi 10 mg kalvopäällysteistä tablettia tai yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti) edellä kuvatulla tavalla.

*Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 50–80 ml/min). Potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 30–49 ml/min), annoksen on oltava 10 mg vuorokaudessa. Jos vähintään 7 hoitopäivän jälkeen siedettävyys on hyvä, annoksen voi vaiheittain suurentaa 20 mg:aan vuorokaudessa tavanomaisen annostusohjeen mukaan. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 5–29 ml/min), annoksen on oltava 10 mg vuorokaudessa.

*Maksan vajaatoiminta*

Potilaille, 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. Memantin Orion -valmistetta ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

*Pediatriset potilaat*

Memantin Orion -valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei tässä ikäryhmässä ole osoitettu.

Antotapa

Memantin Orion annetaan kerran vuorokaudessa ja se on otettava suun kautta samaan aikaan joka päivä. Kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on epilepsiaa, aikaisemmin todettu kouristuskohtauksia tai alttiutta kohtauksiin.

N-metyyli-D-aspartaatin (NMDA) -antagonistien, kuten amantadiinin, ketamiinin tai dekstrometorfaanin, samanaikaista käyttöä on vältettävä. Nämä yhdisteet vaikuttavat samaan reseptorijärjestelmään kuin memantiini, joten haittavaikutuksia (lähinnä keskushermostoon (CNS) liittyviä) saattaa esiintyä 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 seuranta. 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 tutkimuksissa 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.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Memantiinin farmakologisista vaikutuksista ja vaikutustavasta johtuen voi syntyä seuraavia yhteisvaikutuksia:

- Vaikutustavan perusteella vaikuttaa siltä, että memantiinin kaltaisten NMDA-antagonistien samanaikainen käyttö saattaa voimistaa L-dopan, dopaminergisten agonistien ja antikolinergien vaikutuksia. 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 pitää välttää farmakotoksisen psykoosin vaaran vuoksi. Aineet ovat kemiallisesti samantapaisia NMDA-antagonisteja. Tämä saattaa koskea myös ketamiinia ja dekstrometorfaania (ks. myös kohta 4.4). Memantiinin ja fenytoiinin yhdistämisen mahdollisesta vaarasta on julkaistu yksi tapausselostus.
- myös muut vaikuttavat aineet, kuten simetidiini, ranitidiini, prokainamidi, kinidiini, kiniini ja nikotiini, jotka käyttävät samaa munuaisten kationikuljetusjärjestelmää kuin amantadiini, voivat mahdollisesti aiheuttaa interaktion memantiinin kanssa ja aiheuttaa plasmataso 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) noususta potilailla, jotka ovat saaneet varfariinia samaan aikaan memantiinin kanssa. Vaikka syy-seuraussuhdetta ei olekaan osoitettu memantiinin ja varfariinin välillä, protrombiini-ajan tai INR-arvon seuranta on suositeltavaa potilaille, jotka saavat oraalista antikoagulanttihoitoa samanaikaisesti memantiinin kanssa.

Nuorilla terveillä koehenkilöillä tehdyissä farmakokineettisissä (PK) kerta-annostutkimuksissa ei havaittu olennaisia vaikuttavien aineiden yhteisvaikutuksia 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, mono-oksigenaasia sisältävää flaviinia, epoksidihydrolaasia eikä sulfataatiota *in vitro* -tutkimuksessa.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja memantiinin käytöstä raskaana oleville naisille. 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 saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista.

##### Imetys

Ei ole tiedossa, erittykö memantiini äidinmaitoon, mutta aineen lipofiliisuus huomioon ottaen tämä on todennäköistä. Memantiinia käyttävien naisten ei pidä imettää.

##### Hedelmällisyys

Memantiinilla ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia miehen tai naisen hedelmällisyyteen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaiden dementian aste vaihteli lievästä vaikeaan, hoidettiin 1 784 potilasta memantiinilla ja 1 595 potilasta lumelääkkeellä. Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli ryhmässä samaa luokkaa, ja haittavaikutukset olivat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia. Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita esiintyi enemmän memantiini-ryhmässä 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 %).

##### Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia on esiintynyt memantiinia koskeissa kliinisissä tutkimuksissa ja sen tultua markkinoille.

Haittavaikutukset luokitellaan 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). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<b>Infektiot</b>		Sieni-infektiot		
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Lääkeaine-yliherkkyys			
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Uneliaisuus	Sekavuus, aistiharhat <sup>1</sup>		Psykoottiset reaktiot <sup>2</sup>
<b>Hermosto</b>	Huimaus, tasapainohäiriöt	Poikkeava kävely	Epileptiset kohtaukset	
<b>Sydän</b>		Sydämen vajaatoiminta		

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunte maton
Verisuonisto	Kohonnut verenpaine	Laskimotukos/ tromboembolia		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dyspnea			
Ruoansulatuselimistö	Ummetus	Oksentelu		Haimatulehdus <sup>2</sup>
Maksa ja sappi	Kohonneet arvot maksan toimintaa mittaavissa kokeissa			Maksatulehdus
Yleis oireet ja antopaikassa todettavat haitat	Päänsärky	Väsymys		

<sup>1</sup> Aistiharhoja on todettu lähinnä vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla.

<sup>2</sup> Markkinoille tulon jälkeen yksittäisiä tapauksia on raportoitu.

Alzheimerin tautiin voi liittyä masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhia. Markkinoille tulon jälkeen tällaisia tapauksia on raportoitu memantiinia 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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 päivän ajan) on liittynyt 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 tasapainovaikeudet) ja ruoansulatuselimistön oireita (oksentelu ja ripuli).

Suurimmasta tunnetusta yliannostuksesta (2 000 mg memantiinia suun kautta) potilas selvisi hengissä. Seurauksena oli keskushermostovaikutuksia (10 päivää kestänyt kooma ja myöhemmin kaksoiskuvia ja rauhattomuutta). Potilas sai oireenmukaista hoitoa ja lisäksi käytettiin plasmaferesiä. Potilas toipui eikä pysyviä vaurioita todettu.

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

## Hoito

Yliannostustapauksessa annetaan oireenmukaista hoitoa. Memantiinille ei ole spesifistä vastalääkettä. Tavanomaisia menetelmiä, kuten mahahuuhtelua, lääkehiilen antoa (lääkkeen enterohepaattisen imeytymisen estämiseksi), virtsan happamoittamista ja tehostettua diureesia pitää käyttää vaikuttavan aineen poistamiseksi.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet; muut dementiaalääkkeet, 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-reseptoriantagonisti. Se muuttaa patologistesti kohonneiden glutamaatin toonisten tasojen vaikutuksia, joista voi aiheutua hermoston toimintahäiriötä.

#### 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 merkitsevästi tehokkaampi kuuden kuukauden hoidon jälkeen tärkeimmillä tehoa 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. Tärkeimmillä tehomuuttujilla arvioituna olivat tulokset memantiinia saaneilla potilailla tilastollisesti merkitsevästi 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 merkitsevyyttä 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.

### Jakautuminen

Vuorokautiset 20 mg annokset johtavat plasmassa memantiinin vakaan tilan pitoisuuteen välillä 70–150 ng/ml (0,5–1  $\mu\text{mol}$ ). 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-antagonisteina. Sytokromi P 450:n aiheuttamaa metaboliaa ei ole havaittu *in vitro* -tutkimuksessa.

Tutkimuksessa, jossa käytettiin suun kautta annettua  $^{14}\text{C}$ -memantiinia, keskimäärin 84 % annoksesta poistui 20 päivän 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 ( $\text{Cl}_{\text{tot}}$ ) oli 170 ml/min/1,73  $\text{m}^2$  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  $\text{ki}$ -arvoa ( $\text{ki}$  = inhibiitiovakio), joka on 0,5  $\mu\text{mol}$  ihmisen frontaalivokuoessa.

## 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 jyrsijöillä tai muilla eläimillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa, näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Silmän muutoksia havaittiin vaihtelevasti jyrsijöillä 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 kationiamfifilisiä ominaisuuksia omaavilla vaikuttavilla aineilla. 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**

*Tabletin ydin:*

Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni (tyyppi B)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Talkki  
Magnesiumstearaatti

*Tabletin päällys:*

Hypromelloosi  
Makrogoli 400  
Titaanidioksidi (E 171)

*Lisäksi 20 mg:n kalvopäällysteiset tabletit sisältävät:*

Rautaoksidi, keltainen (E 172)  
Rautaoksidi, punainen (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Kirkkaat PVC/PVDC/AL-Al-läpipainopakkaukset koteloissa, joissa on 28, 30, 50, 56, 98 tai 100 tablettia.  
HDPE-tölkki: 100 tai 150 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.



**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg: 30788  
20 mg: 30789

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.3.2013

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.9.2019

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Memantin Orion 10 mg filmdragerade tabletter

Memantin Orion 20 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Memantin Orion 10 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg memantinhydroklorid motsvarande 8,31 mg memantin.

Memantin Orion 20 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg memantinhydroklorid motsvarande 16,62 mg memantin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Memantin Orion 10 mg: Vita till ljusbeiga, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter. Ca 13 x 5.5 mm, märkta '10' på ena sidan och med en brytskåra på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Memantin Orion 20 mg: Ljusröda till gråröda, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter. Ca 15,3 x 6.2 mm, märkta '20' på ena sidan och utan märkning på den andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av Alzheimers demens.

#### Dosering

Terapi ska endast startas om det finns en vårdare som regelbundet övervakar patientens läkemedelsintag. Diagnos bör ställas enligt gällande riktlinjer. Tolerabiliteten och doseringen av memantin bör regelbundet utvärderas, helst inom tre månader efter behandlingens start. Därefter bör den kliniska nyttan och patientens tolerabilitet regelbundet utvärderas enligt gällande riktlinjer. Underhållsbehandling kan pågå så länge behandlingseffekten är gynnsam och patienten tolererar behandling med memantin. Utsättning av memantin bör övervägas då behandlingseffekt inte längre uppnås eller då patienten inte tolererar behandlingen.

*Vuxna:*

#### Dostitrering

Den maximala dygnsdosen är 20 mg per dag. För att minska risken för biverkningar uppnås underhållsdosen genom en titreringsökning med 5 mg i veckan under de första 3 veckorna enligt

följande.

Vecka 1 (dag 1-7):

Patienten ska ta en halv 10 mg filmdragerad tablett (5 mg) per dag i 7 dagar.

Vecka 2 (dag 8-14):

Patienten ska ta en 10 mg filmdragerad tablett (10 mg) per dag i 7 dagar.

Vecka 3 (dag 15-21):

Patienten ska ta en och en halv 10 mg filmdragerad tablett (15 mg) per dag i 7 dagar.

Från vecka 4 och framåt:

Patienten ska ta två 10 mg filmdragerade tabletter (20 mg) eller en 20 mg filmdragerad tablett per dag.

Underhållsdos

Den rekommenderade underhållsdosen är 20 mg per dag.

### **Särskilda patientgrupper**

#### *Äldre*

Baserat på de kliniska studierna är den rekommenderade dosen för patienter över 65 års ålder 20 mg per dag (två 10 mg filmdragerade tabletter eller en 20 mg filmdragerad tablett en gång dagligen) enligt ovanstående beskrivning.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50 – 80 ml/min) krävs ingen dosjustering. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 – 49 ml/min) ska den dagliga dosen vara 10 mg per dag. Efter minst 7 dagars behandling och om dosen tolereras väl kan dosen ökas upp till 20 mg per dag enligt standardiserat titreringschema. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 5 – 29 ml/min) bör daglig dos vara 10 mg per dag.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och Child-Pugh B) behövs ingen dosjustering. Data avseende användning av memantin till patienter med svårt nedsatt leverfunktion saknas. Administrering av Memantin Orion rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

#### *Pediatrik population*

Memantin Orion rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

#### Administreringssätt

Memantin Orion administreras peroralt en gång dagligen och bör tas vid samma tidpunkt varje dag. De filmdragerade tabletterna kan tas med eller utan föda.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Försiktighet rekommenderas hos patienter som lider av epilepsi, med tidigare anamnes på kramper eller hos patienter predisponerade för epilepsi.

Samtidig användning av N-metyl-D-aspartat (NMDA)-antagonister såsom amantadin, ketamin eller dextrometorfan bör undvikas. Dessa föreningar verkar i samma receptorsystem som memantin, varför

läkemedelsbiverkningar (i huvudsak relaterade till det centrala nervsystemet (CNS)) kan förekomma oftare eller mer uttalat (se även avsnitt 4.5).

Vissa faktorer som kan höja urinens pH (se avsnitt 5.2 "Eliminering") kan göra det nödvändigt med noggrann övervakning av patienten. Dessa faktorer inkluderar drastiska förändringar av kosten, t.ex. en övergång från kost innehållande kött till enbart vegetarisk kost, eller ett stort intag av medel för neutralisering av magsyran. Urinens pH kan även höjas genom tillstånd av renal tubulär acidosis (RTA) eller allvarliga urinvägsinfektioner med *proteusbakterier*.

I de flesta kliniska försök har patienter med nyligen genomgången myokardinfarkt, dekompenenserad hjärtsufficiens (NYHA III-IV) eller obehandlad hypertoni exkluderats. Till följd av detta finns endast begränsade uppgifter tillgängliga och patienter med dessa tillstånd bör övervakas noga.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av de farmakologiska effekterna och verkningsmekanismen för memantin kan följande interaktioner inträffa:

- Verkningsmekanismen tyder på att effekterna av L-dopa, dopaminerga agonister och antikolinergika kan förstärkas genom samtidig behandling med NMDA-antagonister såsom memantin. Effekten av barbiturater och neuroleptika kan minska. Samtidig tillförsel av memantin och antispasmodika, dantrolen eller baklofen, kan förändra effekten av dessa och en dosjustering kan vara nödvändig.
- Samtidig användning av memantin och amantadin bör undvikas på grund av risken för farmakotoxisk psykos. Båda föreningarna är kemiskt besläktade NMDA-antagonister. Detsamma kan gälla för ketamin och dextrometorfan (se även avsnitt 4.4). Det finns en publicerad fallrapport om en möjlig risk även för kombinationen memantin och fenytoin.
- andra aktiva substanser såsom cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin och nikotin som använder samma renala katjonaktiva transportsystem som amantadin kan eventuellt också interagera med memantin med en potentiell risk för ökade plasmanivåer
- serumkoncentrationen av hydroklortiazid (HKT) kan eventuellt reduceras när memantin administreras tillsammans med HKT eller något kombinationspreparat innehållande HKT
- Efter introduktion på marknaden har enskilda fall av förhöjda INR-värden (international normalized ratio) rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med warfarin. Även om ett kausalt samband inte kunnat fastställas, rekommenderas att noggrant monitorera PK-INR-värden hos patienter som samtidigt behandlas med perorala antikoagulantia.

I enkeldos farmakokinetiska (PK) studier hos unga friska individer har ingen relevant interaktion mellan de aktiva substanserna memantin och glyburid/metformin eller donepezil observerats.

I en klinisk studie med unga friska individer har ingen relevant effekt av memantin på galantamins farmakokinetik observerats.

Memantin hämmar inte CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavinnehållande monooxygenas, epoxidhydrolas eller sulfatering *in vitro*.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av memantin hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder på en potential för minskad intrauterin tillväxt vid exponeringsnivåer som är identiska eller något högre än vid human exponering (se avsnitt 5.3). Eventuell risk för människa är inte känd. Memantin bör inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

### Amning

Det är inte känt om memantin utsöndras i human bröstmjolk men med hänsyn till att substansen är lipofil inträffar detta förmodligen. Kvinnor som tar memantin bör inte amma.

### Fertilitet

Inga biverkningar av memantin noterades vad gäller fertilitet hos män och kvinnor.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Måttlig till svår Alzheimers sjukdom försämrar vanligtvis förmågan att framföra fordon och att använda maskiner. Vidare har Memantin Orion en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, varför polikliniska patienter bör uppmanas att vara speciellt försiktiga.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier av mild till svår demens, omfattande 1 784 patienter behandlade med Memantin Orion och 1 595 patienter behandlade med placebo, skilde sig inte den totala incidensen av biverkningar mellan Memantin Orion och placebo; biverkningarna var vanligtvis av mild till måttlig svårighetsgrad. De mest frekvent förekommande biverkningarna som uppträdde med en högre incidens i Memantin Orion-gruppen än i placebogruppen var yrsel (6,3 % jämfört med 5,6 %), huvudvärk (5,2 % jämfört med 3,9 %), förstoppning (4,6 % jämfört med 2,6 %), somnolens (3,4 % jämfört med 2,2 %) och hypertoni (4,1 % jämfört med 2,8 %).

### Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar, listade i tabellen nedanför, har ackumulerats i kliniska studier med Memantin Orion samt efter introduktion på marknaden.

Biverkningar rankas enligt ett organklassificeringssystem med följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mindre vanliga	Svampinfektioner
<b>Immunsystemet</b>	
Vanliga	Läkemedelsöverkänslighet
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Somnolens
Mindre vanliga	Konfusion, hallucinationer <sup>1</sup>
Ingen känd frekvens	Psykotiska reaktioner <sup>2</sup>
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Yrsel, balansstörningar
Mindre vanliga	Gångrubbing
Mycket sällsynt	Kramper
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Hjärtsvikt
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga	Hypertoni
Mindre vanliga	Venös trombos/tromboembolism
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Vanliga	Dyspné
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Förstoppning
Mindre vanliga	Kräkning

Ingen känd frekvens	Pankreatit <sup>2</sup>
<b>Lever och gallvägar</b>	
Vanliga	Förhöjda leverfunktionstester
Ingen känd frekvens	Hepatit
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Trötthet

<sup>1</sup> Hallucinationer har i huvudsak observerats hos patienter med svår Alzheimers sjukdom.

<sup>2</sup> Enskilda fall rapporterade efter introduktion på marknaden.

Alzheimers sjukdom har associerats med depression, självmordstankar och självmord. Efter marknadsintroduktion har sådana fall rapporterats hos patienter behandlade med Memantin Orion.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning direkt via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Det finns endast begränsad erfarenhet beträffande överdosering från kliniska studier och från erfarenheter efter introduktion på marknaden.

#### Symtom

Relativt stora överdoser (200 mg respektive 105 mg/dag i 3 dagar) har associerats med antingen endast symtom på trötthet, svaghet och/eller diarré eller inga symtom. I fall med överdoser under 140 mg eller okända doser uppvisade patienterna symtom från centrala nervsystemet (konfusion, dåsigheit, somnolens, svindel, agitation, aggression, hallucinationer och gånggrubning) och/eller från magtarmkanalen (kräkningar och illamående).

I det mest extrema fallet av överdosering överlevde patienten det perorala intaget på totalt 2 000 mg memantin med effekter på centrala nervsystemet (koma i 10 dagar och senare diplopi och agitation). Patienten erhöll symtomatisk behandling och plasmaferes. Patienten återhämtade sig utan några bestående följsjukdomar.

I ett annat fall med stor överdosering överlevde också patienten och återhämtade sig. Patienten erhöll 400 mg memantin peroralt och upplevde symtom från centrala nervsystemet såsom rastlöshet, psykos, visuella hallucinationer, ökad krampbenägenhet, somnolens, domningar och medvetlöshet.

#### Behandling

I händelse av överdosering ska behandlingen vara symtomatisk. Det finns ingen specifik antidot mot intoxication eller överdosering. Procedurer enligt klinisk praxis för att avlägsna aktiv substans, såsom ventrikelsköljning, medicinskt kol (avbrytande av möjlig enterohepatisk cirkulation), surgörning av urin, påtvingad diures, ska användas om det anses lämpligt.

I händelse av tecken och symtom på generell överstimulering av centrala nervsystemet (CNS) ska försiktig symtomatisk klinisk behandling övervägas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:Psykoanaleptika, övriga medel vid demenssjukdomar, ATC-kod: N06DX01.

Det finns ökande bevis för att dysfunktion av glutamaterg neurotransmission, i synnerhet vid NMDA-receptorer, bidrar till såväl uppträdande av symtom som sjukdomsprogression vid neurodegenerativ demens.

Memantin är en spänningsberoende icke-kompetitiv NMDA-receptorantagonist med måttlig affinitet. Den modulerar effekterna av patologiskt förhöjda toniska glutamatnivåer som kan leda till neuronal dysfunktion.

#### Kliniska studier

En pivotal monoterapistudie på patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom (MMSE (minimal state examination) totalpoäng vid start 3-14) omfattade 252 hemmaboende patienter. Studien visade fördelaktig effekt för memantinbehandling jämfört med placebobehandling vid 6 månader (observed cases analys avseende CIBIC-plus (clinician's interview based impression of change)):  $p = 0,025$ ; ADCS-ADLsev (Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living):  $p = 0,003$ ; SIB (severe impairment battery):  $p = 0,002$ .

En pivotal monoterapistudie av memantin vid behandling av mild till måttlig Alzheimers sjukdom (MMSE total poäng 10 till 22 vid start) omfattade 403 patienter. Memantinbehandlade patienter uppvisade en statistiskt signifikant bättre effekt än placebobehandlade patienter avseende primära endpoints: ADAS-cog (Alzheimer's disease assessment scale) ( $p = 0,003$ ) och CIBIC-plus ( $p = 0,004$ ) vid vecka 24 (LOCF (last observation carried forward)). I en annan monoterapistudie för behandling av mild till måttlig Alzheimers sjukdom randomiserades totalt 470 patienter (MMSE total poäng vid start 11-23). Vid den prospektivt definierade primära analysen uppnåddes ingen statistiskt signifikant skillnad för primär efficacy endpoint vid vecka 24.

En metaanalys av patienter med måttligt till svår Alzheimers sjukdom (MMSE total poäng  $< 20$ ) från sex placebokontrollerade, sexmånaders fas-III studier (omfattande monoterapistudier och studier med patienter på en stabil dos av acetylkolinesterashämmare) visade att det var en statistiskt signifikant effektskillnad till fördel för memantinbehandling för kognitiv, global och funktionell domän. Hos patienter som identifierades med samtidig försämring på alla tre områden visade resultatet en statistiskt signifikant effekt av memantin vad gällde att förhindra försämring, dubbelt så många placebobehandlade patienter som memantinbehandlade patienter uppvisade försämring i alla tre avseenden (21 % jämfört med 11 %,  $p < 0,0001$ ).

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Memantin har en absolut biotillgänglighet på ca 100 %.  $t_{max}$  är mellan 3 och 8 timmar. Det finns inget som tyder på att föda påverkar absorptionen av memantin.

#### Distribution

Dagliga doser på 20 mg leder till steady-state-plasmakoncentrationer av memantin på 70 till 150 ng/ml ( $0,5 - 1 \mu\text{mol}$ ) med stora interindividuelle variationer. Vid dagliga doser på 5 till 30 mg, beräknades en genomsnittlig kvot mellan cerebrospinalvätska (CSF) och serum på 0,52. Distributionsvolymen är omkring 10 l/kg. Ca 45 % memantin är bundet till plasmaproteiner.

#### Metabolism

Hos människa förekommer ca 80 % av memantinrelaterat material i cirkulationen som modersubstans. Huvudsakliga humana metaboliter är N-3,5-dimetylgludantan, isomerisk blandning av 4- och 6-

hydroxy-memantin samt 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantan. Ingen av dessa metaboliter uppvisar NMDA-antagonistisk aktivitet. Ingen cytokrom P 450-katalyserad metabolism har påvisats *in vitro*.

I en studie med peroralt tillfört <sup>14</sup>C-memantin, återfanns i genomsnitt 84 % av dosen inom 20 dagar, varvid mer än 99 % utsöndrades renalt.

#### Eliminering

Memantin elimineras på ett monoexponentiellt sätt med en terminal  $t_{1/2}$  på 60 till 100 timmar. Hos frivilliga med normal njurfunktion uppgår total clearance ( $Cl_{tot}$ ) till 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> och total njurclearance består delvis av tubulär utsöndring.

I njurarna sker även tubulär resorption, troligen medierad av katjonaktiva transportproteiner. Elimineringshastigheten av memantin via njurarna om urinen är alkalisk kan minskas med en faktor på 7 till 9 (se avsnitt 4.4). Alkalisering av urin kan vara ett resultat av drastiska förändringar av kosten, t.ex. vid övergång från kost innehållande kött till enbart vegetarisk kost, eller ett stort intag av antacida.

#### Linjäritet

Studier på frivilliga har visat linjär farmakokinetik inom dosområdet 10 till 40 mg.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Vid en memantindos på 20 mg per dag är nivåerna i CSF i samma storleksordning som  $k_i$ -värdet ( $k_i$  = inhibitionskonstant) för memantin som är 0,5 µmol i frontala cortex hos människa.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Vid korttidsstudier på råttor har memantin liksom andra NMDA-antagonister orsakat neuronal vakuolisering och nekros (Olney-lesioner) endast efter doser som ledde till mycket höga maxkoncentrationer i serum. Ataxi och andra prekliniska tecken har föregått vakuolisering och nekros. Eftersom effekterna varken har observerats vid långtidsstudier på gnagare eller icke-gnagare, är den kliniska relevansen av dessa fynd inte känd.

Ögonförändringar observerades i vissa studier av upprepad dostoicitet på gnagare och hund, men inte på apa. I kliniska studier med memantin visade särskilda oftalmoskopiska undersökningar inte några ögonförändringar.

Fosfolipidos i lungmakrofager till följd av memantinackumulering i lysosomer observerades på gnagare. Denna effekt är känd från andra aktiva substanser med katjonaktiva amfifila egenskaper. Det finns ett möjligt samband mellan denna ackumulering och den vakuolisering som har observerats i lungor. Denna effekt observerades endast vid höga doser på gnagare. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

Ingen gentoxicitet har observerats i standardtester av memantin. Det fanns inget tecken på karcinogenicitet vid livstidsstudier på mus och råttor. Memantin var inte teratogent hos råttor och kanin, inte ens vid maternellt toxiska doser, och inga effekter av memantin sågs på fertiliteten. Hos råttor noterades minskad fostertillväxt vid exponeringsnivåer som är identiska eller något högre än vid human exponering.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Tablettkärna:*

Cellulosa, mikrokristallin

Krosprovidon (typ B)

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri



Talk  
Magnesiumstearat

*Tablettdragering:*  
Hypromellos  
Makrogol 400  
Titandioxid (E 171)

*Dessutom innehåller 20 mg tablett:*  
Gul järnoxid (E 172)  
Röd järnoxid (E 172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

5 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Genomskinliga PVC/PVDC/AL-Alblister. Blisters: Förpackningsstorlekar om 28, 30, 50, 56, 98 eller 100 tabletter.

HDPE burk med 100 eller 150 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10 mg: 30788

20 mg: 30789

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 22.3.2013

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.9.2019