

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Memantine Sandoz 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset  
Memantine Sandoz 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Memantine Sandoz 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg memantiinihydrokloridia vastaten 8,31 mg memantiinia. Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 126 mg laktoosia (monohydraattina).

Memantine Sandoz 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg memantiinihydrokloridia vastaten 16,62 mg memantiinia. Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 230,5 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletit, kalvopäällysteiset.

Memantine Sandoz 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset:

Valkoisia, soikeita tabletteja (6,1 mm x 11,6 mm), jakouurre molemmin puolin. Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

Memantine Sandoz 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset:

Punaruskeita, pyöreitä tabletteja (halkaisija 11,1 mm), kaksi ristikkäistä jakouurretta toisella puolella. Tabletin voi jakaa neljään yhtä suureen annokseen.

## 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 taudin diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri, jonka tulee valvoa sitä.

### Annostus

Hoito tulee aloittaa vain, mikäli potilaalla on hoitaja, joka valvoo lääkkeen ottamista säännöllisesti. Diagnoosi on tehtävä voimassaolevien ohjeiden mukaisesti. Memantiinin siedettävyyden ja annostuksen arvioitava säännöllisesti, mieluummin kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Sen jälkeen memantiinin kliininen hyöty sekä hoidon siedettävyyden 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 nosto**

Suosittelun aloitusannos on 5 mg vuorokaudessa. Suositeltuun ylläpitoannokseen siirrytään nostamalla annosta vaiheittain ensimmäisten neljän viikon aikana seuraavasti:

Viikko 1 (päivät 1-7):

Potilaan tulee ottaa puolet 10 mg tablettista tai neljännes 20 mg tablettista, mikä vastaa 5 mg:aa vuorokaudessa, 7 vuorokauden ajan.

Viikko 2 (päivät 8-14):

Potilaan tulee ottaa yksi 10 mg tabletti tai puolet 20 mg tablettista, mikä vastaa 10 mg:aa vuorokaudessa, 7 vuorokauden ajan.

Viikko 3 (päivät 15-21):

Potilaan tulee ottaa puolitoista 10 mg tablettia tai kolme neljännessä 20 mg tablettista, mikä vastaa 15 mg:aa vuorokaudessa, 7 vuorokauden ajan.

Viikosta 4 lähtien:

Potilaan tulee ottaa yksi 20 mg tabletti tai kaksi 10 mg tablettia, mikä vastaa 20 mg:aa vuorokaudessa, kerran vuorokaudessa.

### **Ylläpitoannos**

Suosittelun ylläpitoannos on 20 mg vuorokaudessa.

*lääkkäät*

Kliinisiin tutkimuksiin perustuva annostussuositus yli 65-vuotiaiden potilaiden osalta on 20 mg vuorokaudessa (yksi 20 mg tabletti tai kaksi 10 mg kalvopäällysteistä tablettia kerran vuorokaudessa) edellä kuvatulla tavalla.

*Munuaisten vajaatoiminta:* Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 50–80 ml/min). Potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 30–49 ml/min) annoksen tulee olla 10 mg 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 vuorokaudessa.

*Maksan vajaatoiminta:* 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. Memantine Sandozia ei suositella annettavaksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

*Pediatriset potilaat*

Memantine Sandoz -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Antotapa

Memantine Sandoz annostellaan 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 potilailla, joilla on epilepsia, aikaisemmin todettu kouristuskohtauksia tai alttiutta kohtauksiin.

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 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 (renaalinen tubulaarinen asidoosi, 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.

*10 mg tabletit, kalvopäällysteiset*

*Memantine Sandoz sisältää laktoosia*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

*20 mg tabletit, kalvopäällysteiset*

*Memantine Sandoz sisältää laktoosia ja natriumia*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 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 potilaille, 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:*

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 pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista.

##### *Imetys:*

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

##### *Hedelmällisyys:*

Memantiinilla ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia miehen ja naisen hedelmällisyyteen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kohtalainen tai vaikea Alzheimerin tauti vaikuttaa tavallisesti haitallisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Lisäksi Memantine Sandozilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Avohoidossa olevia potilaita on siksi kehoitettava 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 kokonaisuusintyvyyden oli ryhmissä samaa luokkaa, ja haittatapahtumat olivat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia. Yleisimpiä haittatapahtumia, joita esiintyi enemmän memantiiniryhmässä 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 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	ESIINTYVYYSTIHEYS	HAITTAVAIKUTUS
Infektiot	Melko harvinainen	Sieni-infektiot
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys lääkevalmisteelle
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Uneliaisuus
	Melko harvinainen	Sekavuus
	Melko harvinainen	Aistiharhat <sup>1</sup>
	Tuntematon	Psykoottiset reaktiot <sup>2</sup>
Hermosto	Yleinen	Huimaus
	Yleinen	Tasapainohäiriöt
	Melko harvinainen	Poikkeava kävely
	Hyvin harvinainen	Epileptiset kohtaukset
Sydän	Melko harvinainen	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Yleinen	Kohonnut verenpaine
	Melko harvinainen	Laskimotukos/tromboembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Dyspnea
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ummetus
	Melko harvinainen	Oksentelu
	Tuntematon	Pankreatiitti <sup>2</sup>
Maksa ja sappi	Yleinen	Kohonnut arvo maksan toimintakokeessa
	Tuntematon	Hepatiitti

ELINJÄRJESTELMÄLUOKKA	ESIINTYVYYSTIHEYS	HAITTAVAIKUTUS
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Väsytys

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

<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.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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 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 tasapainovaikeudet) ja ruoansulatuselimistön oireita (oksentelu ja ripuli).

Suurimmasta tunnetusta yliannostuksesta (2 000 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 tulee hoitaa oireenmukaisesti. Memantiinille ei ole spesifistä vastalääkettä. Tavanomaisia menetelmiä, kuten mahahuuhtelua, lääkehiilen antoa (lääkkeen enterohepaattisen imeytymisen estämiseksi), virtsan happamoittamista ja tehostettua diureesia tulee käyttää lääkeaineen poistamiseksi.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hermostoon vaikuttavat lääkkeet. 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.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

*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 monoterapia tutkimuksessa, 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 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 samansuuruisia 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 <sup>14</sup>C-memantiinia, keskimäärin 84 % annoksesta poistui 20 vuorokauden kuluessa ja yli 99 % erittyi munuaisten kautta.

*Eliminaatio:* Memantiini poistuu elimistöstä monoeksponentiaalisesti ja saavuttaa lopullisen t<sub>1/2</sub>:n 60–100 tunnissa. Vapaaehtoisilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, kokonaispuhdistuma (Cl<sub>tot</sub>) oli 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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.

*Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet:* Memantiinin 20 mg vuorokausiannoksella CSF-tasot vastaavat memantiinin ki-arvoa (ki = 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 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 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

#### Memantine Sandoz 10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

##### *Tabletin ydin:*

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

##### *Tabletin päällys:*

Hypromelloosi (E464)  
Laktoosimonohydraatti  
Makrogoli  
Triasetiini  
Titaanidioksidi (E171)

#### Memantine Sandoz 20 mg kalvopäällysteiset tabletit:

##### *Tabletin ydin:*

Laktoosimonohydraatti  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Mikrokiteinen selluloosa  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

##### *Tabletin päällys:*

Polyvinyylialkoholi  
Makrogoli  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

#### Memantine Sandoz 10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

4 vuotta.

Purkki: Käytettävä viimeistään 6 kuukauden kuluessa avaamisesta.

#### Memantine Sandoz 20 mg kalvopäällysteiset tabletit:

2 vuotta.

Purkki: Käytettävä viimeistään 6 kuukauden kuluessa avaamisesta.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kalvopäällysteiset tabletit ovat:

- Läpinäkyvissä PVC-Aclar/Alumiini –läpipainopakkauksissa
- Läpinäkyvissä PVC-PVDC/Alumiini –läpipainopakkauksissa
- HDPE-purkeissa, joissa turvasuljinrenkaalla ja kuivatusaineella varustettu PP-kierrekorkki

### Pakkauskoot:

Läpipainopakkaukset: 7, 10, 14, 18, 20, 22, 28, 30, 40, 42, 45, 48, 49, 49x1, 50, 56, 56x1, 60, 70, 84, 90, 96, 98, 98x1, 100, 100x1, 112, 980 (10x98) tai 1 000 (20x50) kalvopäällystettyä tablettia.

Purkit: 28, 30, 56, 98, 100 tai 112 kalvopäällystettyä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg: 30809  
20 mg: 30810

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.07.2013  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.05.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.02.2021

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Memantine Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter  
Memantine Sandoz 20 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Memantine Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter:

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg memantinhydroklorid motsvarande 8,31 mg memantin.  
Hjälpämnen med känd effekt: en tablett innehåller 126 mg laktos (som monohydrat).

### Memantine Sandoz 20 mg filmdragerade tabletter:

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg memantinhydroklorid motsvarande 16,62 mg memantin.  
Hjälpämnen med känd effekt: en tablett innehåller 230,5 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

### Memantine Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter:

Vita, ovala tabletter (6,1 x 11,6 mm) med brytskåra på båda sidor.  
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### Memantine Sandoz 20 mg filmdragerade tabletter:

Brunröda, runda tabletter (diameter 11,1 mm) med två korsande brytskåror på ena sidan.  
Tabletten kan delas i fyra lika stora doser.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av 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**

Terapin 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 av memantin 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**

Rekommenderad startdos är 5 mg per dag, som stegvis ökas under de första 4 veckorna tills rekommenderad underhållsdos enligt följande uppnåtts:

Vecka 1 (dag 1-7):

Patienten ska ta en halv 10 mg tablett eller en fjärdedels 20 mg tablett, vilket motsvarar 5 mg per dag, i 7 dagar.

Vecka 2 (dag 8-14):

Patienten ska ta en 10 mg tablett eller en halv 20 mg tablett, vilket motsvarar 10 mg per dag, i 7 dagar.

Vecka 3 (dag 15-21):

Patienten ska ta en och en halv 10 mg tablett eller tre fjärdedelars 20 mg tablett, vilket motsvarar 15 mg per dag, i 7 dagar.

Från vecka 4 och framåt:

Patienten ska ta en 20 mg tablett eller två 10 mg tabletter, vilket motsvarar 20 mg per dag, en gång dagligen.

### **Underhållsdos**

Den rekommenderade underhållsdosen är 20 mg per dag.

### *Äldre*

Baserat på de kliniska studierna är den rekommenderade dosen för patienter över 65 års ålder 20 mg per dag (en 20 mg tablett eller två 10 mg tabletter) 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 titreringsschema. 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 Memantine Sandoz rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Memantine Sandoz för barn eller ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts.

### Administreringssätt

Memantine Sandoz ska administreras peroralt en gång dagligen och ska 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 *Proteus*-bakterier.

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

##### *10 mg filmdragerade tabletter*

##### *Memantine Sandoz innehåller laktos*

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

##### *20 mg filmdragerade tabletter*

##### *Memantine Sandoz innehåller laktos och natrium*

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### 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, epoxidhydras eller sulfatering *in vitro*.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### *Graviditet:*

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av memantin i 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 okänt om memantin utsöndras i human bröstmjölk 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 Memantine Sandoz 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 och 1 595 patienter behandlade med placebo, skilde sig inte den totala incidensen av biverkningar mellan memantin och placebo; biverkningarna var vanligtvis av mild till måttlig svårighetsgrad. De mest frekvent förekommande biverkningarna som uppträdde med en högre incidens i memantingruppen 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 nedan har ackumulerats i kliniska studier med memantin samt efter introduktion på marknaden. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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).

ORGANSYSTEM	FREKVENS	BIVERKNINGAR
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Svampinfektioner
Immunsystemet	Vanliga	Läkemedelsöverkänslighet
Psykiska störningar	Vanliga	Somnolens
	Mindre vanliga	Konfusion
	Mindre vanliga	Hallucinationer <sup>1</sup>
	Ingen känd frekvens	Psykotiska reaktioner <sup>2</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel
	Vanliga	Balansstörningar
	Mindre vanliga	Gånggrubbning
	Mycket sällsynta	Kramper
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärtsvikt
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Venös trombos/tromboembolism
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga	Förstoppning
	Mindre vanliga	Kräkning
	Ingen känd frekvens	Pankreatit <sup>2</sup>
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda leverfunktionstester
	Ingen känd frekvens	Hepatit

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga Mindre vanliga	Huvudvärk 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.

#### 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 till:

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 eller 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, somnolens, svindel, agitation, aggression, hallucinationer och gångrubbning) och/eller från magtarmkanalen (kräkningar och diarré).

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 symptomatisk 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, stupor och medvetslöshet.

*Behandling:* I händelse av överdosering ska behandlingen vara symptomatisk. 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 symptomatisk 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.

#### Farmakodynamisk effekt

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.

#### Klinisk effekt och säkerhet

*Kliniska studier:* En pivotal monoterapistudie på patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom (MMSE (mini mental 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 interindividuella 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 moderssubstans. Huvudsakliga humana metaboliter är N-3,5-dimetyl-gludantan, 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  $ki$ -värdet ( $ki$  = 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 specifika 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

Memantine Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter:

*Tablettkärna:*

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat  
*Filmdragering:*  
Hypromellos (E464)  
Laktosmonohydrat  
Makrogol  
Triacetin  
Titandioxid (E171)

Memantine Sandoz 20 mg filmdragerade tabletter:

*Tablettkärna:*  
Laktosmonohydrat  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Mikrokristallin cellulosa  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Magnesiumstearat  
*Filmdragering:*  
Polyvinylalkohol  
Makrogol  
Titandioxid (E171)  
Talk  
Röd järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172)

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

Memantine Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter:

4 år

Burk: Hållbarhet 6 månader efter det första öppnandet.

Memantine Sandoz 20 mg filmdragerade tabletter:

2 år

Burk: Hållbarhet 6 månader efter det första öppnandet.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tabletterna kan vara förpackade i:

- Transparent blister av PVC-Aclar/Aluminium
- Transparent blister av PVC-PVDC/Aluminium
- HDPE-burkar med skruvlock av polypropen med säkerhetsförslutning och torkmedel

### Förpackningsstorlekar

Blister: 7, 10, 14, 18, 20, 22, 28, 30, 40, 42, 45, 48, 49, 49 x 1, 50, 56, 56 x 1, 60, 70, 84, 90, 96, 98, 98 x 1, 100, 100 x 1, 112, 980 (10 x 98) eller 1 000 (20 x 50) filmdragerade tabletter.

Burk: 28, 30, 56, 98, 100 eller 112 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

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

10 mg: 30809  
20 mg: 30810

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

Datum för det första godkännandet: 22.07.2013  
Datum för den senaste förnyelsen: 23.05.2018

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

19.02.2021