

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Memantine ratiopharm GmbH 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Memantine ratiopharm GmbH 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Memantine ratiopharm GmbH 10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg memantiinihydrokloridia vastaten 8,31 mg memantiinia.

Memantine ratiopharm GmbH 20 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg memantiinihydrokloridia vastaten 16,62 mg memantiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Kukin 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,898 mg laktoosia (monohydraattina).

Kukin 20 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1,796 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Memantine ratiopharm GmbH 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoiset, kapselinmuotoiset, kaksoiskuperat, 9,8 mm:n x 4,9 mm:n kokoiset tabletit, joiden toisella puolella on jakourre sekä jakourteen jakamana merkintä ”M10”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Memantine ratiopharm GmbH 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tummanpinkit, soikeat, kaksoiskuperat, 12,6 mm:n x 7 mm:n kokoiset tabletit, joiden toisella puolella on kaiverrus ”M20”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa Alzheimerin dementian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri, jonka tulee valvoa hoitoa.

Annostus

Hoito tulee aloittaa vain, mikäli potilaalla on hoitaja, joka valvoo lääkkeen ottamista säännöllisesti. Diagnoosi on tehtävä voimassa olevien ohjeiden mukaisesti. Memantiinin siedettävyyden ja annostuksen arvioitava säännöllisesti, mieluummin kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Sen jälkeen

memantiinin kliininen hyöty sekä hoidon siedettävyyden on arvioitava säännöllisesti voimassa olevien kliinisten hoito-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

Suurin sallittu annos on 20 mg vuorokaudessa. Haittavaikutusten riskin vähentämiseksi ylläpitoannokseen on siirryttävä vaiheittain lisäämällä annosta 5 mg viikossa ensimmäisten kolmen viikon ajan seuraavasti:

Viikko 1 (päivät 1-7)

Potilaan tulee ottaa puolet 10 mg kalvopäällysteisestä tablettista (5 mg) vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Viikko 2 (päivät 8-14)

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

Viikko 3 (päivät 15-21)

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

Viikosta 4 lähtien

Potilaan tulee ottaa kaksi 10 mg kalvopäällysteistä tablettia (20 mg) tai yksi 20 mg:n kalvopäällysteinen tabletti vuorokaudessa.

Ylläpitoannos

Suosittelun ylläpitoannos on 20 mg vuorokaudessa.

Ikääntyneet

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

Munuaisten toimintahäiriöt

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 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. Memantine ratiopharm GmbH -valmistetta ei suositella annettavaksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Memantine ratiopharm GmbH annostellaan suun kautta. Kalvopäällysteiset tabletit otetaan kerran vuorokaudessa, samaan aikaan joka päivä. Kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

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.

N-metyyli-D-aspartaatin (NMDA) antagonistien kuten amantadiinin, ketamiinin tai deksstrometorfaanin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Nämä yhdisteet vaikuttavat samaan reseptorijärjestelmään kuin memantiini, joten haittavaikutuksia (lähinnä keskushermostoon 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 lihansyöjästä kasvissyöjäksi 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 oli 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.

Memantine ratiopharm GmbH sisältää laktoosia.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Memantiinin farmakologisista vaikutuksista ja vaikutusmekanismista 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 tulisi välttää farmakotoksisen psykoosin riskin vuoksi. Aineet ovat kemiallisesti samantapaisia NMDA-antagonisteja. Tämä saattaa koskea myös ketamiinia ja deksstrometorfaania (ks. myös kohta 4.4). Memantiinin ja fenytoiinin yhdistämisen mahdollisesta riskistä on julkaistu yksi tapausselostus.
- Myös muut lääkeaineet kuten simetidiini, ranitidiini, prokaiiniamidi, kinidiini, kiniini ja nikotiini, jotka käyttävät samaa munuaisten kationikuljetusjärjestelmää kuin amantadiini, voivat mahdollisesti aiheuttaa interaktion memantiinin kanssa ja aiheuttaa plasmatason mahdollisen kohoamisen riskin.
- Mahdollisesti hydroklooritiatsidin (HCT) seerumitaso alenee, kun memantiinia annetaan HCT:n tai HCT-yhdistelmävalmisteen kanssa.
- Markkinoille tulon jälkeen on havaittu yksittäisiä tapauksia kansainvälisen vakiodun 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 suositeltavaa 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 tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Memantiinilla ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia miehen tai naisen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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

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

ELINJÄRJESTELMÄLUOKKA	ESIINTYMISTIHEYS	HAITTAVAIKUTUS
Infektiot	Melko harvinainen	Siini-infektiot
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys lääkevalmisteelle
Psykkiset häiriöt	Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Tuntematon	Uneliaisuus Sekavuus Aistiharhat ¹ Psykoottiset reaktiot ²
Hermosto	Yleinen Yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen	Huimaus Tasapainohäiriöt Poikkeava kävely Epileptiset kohtaukset
Sydän	Melko harvinainen	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Yleinen Melko harvinainen	Kohonnut verenpaine Laskimotukos/ tromboembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Dyspnea
Ruoansulatuselimistö	Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	Ummetus Oksentelu Pankreatiitti ²
Maksa ja sappi	Yleinen Tuntematon	Kohonnut maksan toimintakoe Hepatiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen Melko harvinainen	Päänsärky 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 haittavaikutuksia on raportoitu memantiinia saavilla potilailla.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista.

www-sivusto: 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, torakahtelevuus, uneliaisuus, huimaus, levottomuus, vihamielisyys, aistiharhat ja poikkeava kävely) 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 oli saanut 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 asianmukaisesti lääkeaineen poistamiseksi.

Keskushermoston 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 demencian 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 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 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. Ensisijaisilla tehomuuttujilla arvioituna tulokset olivat 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 biologinen 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 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-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 lihansyöjästä kasvissyöjäksi 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 k_i -arvoa (k_i = inhibiitiovakio), joka on 0,5 μmol ihmisen frontaalivaikeudessa.

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 jyrssiöillä ja koirilla tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa, mutta ei apinoilla tehdyissä tutkimuksissa. Memantiinin kliinisiin tutkimuksiin liittyvissä erityisissä silmätutkimuksissa ei havaittu silmämuutoksia.

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

Genotoksisuutta 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
Tyypin A krosopovidoni
Talkki
Magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällyste

Memantine ratiopharm GmbH 10 mg:

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Laktoosimonohydraatti
Makrogoli 3350
Triasetiini

Memantine ratiopharm GmbH 20 mg:

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Laktoosimonohydraatti
Makrogoli 3350
Triasetiini
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaukset: 3 vuotta.

HDPE-tablettipurkit: 2 vuotta.

Avatun tablettipurkin kesto aika: 6 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

PVC/PVDC-alumiiniläpipainopakkaukset: 28, 42, 56, 98, 112 kalvopäällysteistä tablettia.
HDPE-tablettipurkit, joissa on PE-korkit: 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg: 41157

20 mg: 41158

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: XX kuukausi 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.4.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Memantine ratiopharm GmbH 10 mg filmdragerade tabletter

Memantine ratiopharm GmbH 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Memantine ratiopharm GmbH 10 mg filmdragerade tabletter:

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

Memantine ratiopharm GmbH 20 mg filmdragerade tabletter:

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

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 10 mg filmdragerad tablett innehåller 0,898 mg laktos (i form av monohydrat).

Varje 20 mg filmdragerad tablett innehåller 1,796 mg laktos (i form av monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Memantine ratiopharm GmbH 10 mg filmdragerade tabletter

Vita, kapselformade, 9,8 mm x 4,9 mm stora, bikonvexa tabletter med brytskåra på den ena sidan och märkningen "M10" delat av brytskåran.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Memantine ratiopharm GmbH 20 mg filmdragerade tabletter

Mörkrosa, ovala, 12,6 mm x 7 mm stora, bikonvexa tabletter försedda med märkningen "M20" på den ena 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

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 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.

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 Memantine ratiopharm GmbH rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Memantine ratiopharm GmbH är avsett för oral användning. De filmdragerade tabletterna ska administreras 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 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.

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

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 peroral 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 isoenzymerna 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavinnehållande monoxygenas, 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 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 ratiopharm GmbH 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 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 memantin-gruppen än i placebogrupperna 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 %).

Tabell med biverkningar

Följande biverkningar, listade i tabellen nedanför, har ackumulerats i kliniska studier med memantin 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.

ORGANSYSTEM	FREKVENNS	BIVERKNINGAR
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Svampinfektioner
Immunsystemsjukdomar	Vanliga	Läkemedelsöverkänslighet
Psykiatriska sjukdomar	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Somnolens Konfusion Hallucinationer ¹ Psykotiska reaktioner ²

Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta	Yrsel Balansstörningar Gånggrubbning Kramper
Hjärtsjukdomar	Mindre vanliga	Hjärtsvikt
Vaskulära sjukdomar	Vanliga Mindre vanliga	Hypertoni Venös trombos/tromboembolism
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Förstoppning Kräkning Pankreatit ²
Lever och gallvägar	Vanliga Ingen känd frekvens	Förhöjda leverfunktionstester Hepatit
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället	Vanliga Mindre vanliga	Huvudvärk Trötthet

¹ Hallucinationer har i huvudsak observerats hos patienter med svår Alzheimers sjukdom.

² 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

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, dåsighet, somnolens, svindel, agitation, aggression, hallucinationer och gånggrubbning) 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, förvirring och medvetslöshet.

Behandling

I händelse av överdosering ska behandlingen vara symtomatisk. Det finns ingen specifik antidot mot intoxication eller överdosering av memantin. 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 ändamålsenligt.

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 (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 funktion, allmäntillstånd och funktionsförmåga. 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 µmol) 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-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 ¹⁴C-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 m² 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

Kros повідon, typ A

Talk

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Memantine ratiopharm GmbH 10 mg:

Hypromellos

Titandioxid (E 171)

Laktosmonohydrat

Makrogol 3350

Triacetin

Memantine ratiopharm GmbH 20 mg:

Hypromellos

Titandioxid (E 171)

Laktosmonohydrat

Makrogol 3350

Triacetin

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 3 år.

HDPE-tablettburkar: 2 år.

Hållbarhet efter första öppnandet: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av PVC-PVDC-aluminium: 28, 42, 56, 98, 112 filmdragerade tabletter.

HDPE-burkar med PE-lock: 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 41157
20 mg: 41158

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: XX månad 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.4.2023