

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Memantin STADA 10 mg/ml oraaliliuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 10 mg memantiinihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 100 mg nestemäistä (kiteytymätöntä) sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Oraaliliuos on kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

Oraaliliuos voidaan ottaa ruoan kera tai tyhjään mahaan.

*Aikuiset:*

### Annoksen nosto

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

(a) 5 mg/pumpun painallus oraaliliuos:

Viikko 1 (päivät 1-7):

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

Viikko 2 (päivät 8-14):

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

Viikko 3 (päivät 15-21):

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

Viikosta 4 lähtien:

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

(b) Annostelu pipetillä:

Viikko 1 (päivät 1-7):

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

Viikko 2 (päivät 8-14):

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

Viikko 3 (päivät 15-21):

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

Viikosta 4 lähtien:

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

### Ylläpitoannos

Suosittelun ylläpitoannos on 20 mg vuorokaudessa.

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

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

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

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

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

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 100 mg nestemäistä (kiteytymätöntä) sorbitolia (E420) per millilitra oraaliuosta.

### 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 deksstrometorfaania (ks. myös kohta 4.4). Memantiinin ja fenytoiinin yhdistämisen mahdollisesta vaarasta on julkaistu yksi tapausselostus.

- Myös muut lääkeaineet kuten simetidiini, ranitidiini, prokainamidi, kinidiini, kiniini ja nikotiini, jotka käyttävät samaa munuaisten kationikuljetusjärjestelmää kuin amantadiini, voivat mahdollisesti aiheuttaa interaktion memantiinin kanssa ja aiheuttaa plasmatason mahdollisen kohoamisen vaaran.
- Mahdollisesti hydroklooritiatsidin (HCT) seerumitaso alenee, kun memantiinia annetaan HCT:n tai HCT-yhdistelmävalmisteen kanssa.
- Markkinoille tulon jälkeen on havaittu yksittäisiä tapauksia kansainvälisen vakioidun suhdeluvun (INR) arvon noususta potilailla, jotka ovat saaneet varfariinia samaan aikaan memantiinin kanssa. Vaikka syy-seuraussuhdetta ei olekaan osoitettu memantiinin ja varfariinin välillä, on protrombiini-ajan tai INR-arvon seuranta suositeltava potilaille, jotka saavat oraalista antikoagulanttihoitoa samanaikaisesti memantiinin kanssa.

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

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

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

##### Imetys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

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

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

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

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Siini-infektiot
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys lääkevalmisteelle
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Uneliaisuus
	Melko harvinainen	Sekavuus
	Melko harvinainen	Aistiharhat <sup>1</sup>
	Tuntematon	Psykoottiset reaktiot <sup>2</sup>
Hermosto	Yleinen	Huimaus
	Melko harvinainen	Tasapainohäiriöt
	Hyvin harvinainen	Epileptiset kohtaukset
Sydän	Melko harvinainen	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Yleinen	Kohonnut verenpaine
	Melko harvinainen	Laskimotukos/tromboembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ummetus
	Melko harvinainen	Oksentelu
	Tuntematon	Haimatulehdus <sup>2</sup>
Maksa ja sappi	Yleinen	Kohonneet arvot maksan toimintakokeissa
	Tuntematon	Maksatulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	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 tätä lääkevalmistetta 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 suurin yliannokseen (200 mg tai 105 mg vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan) liittyy väsymystä, heikotusta ja/tai ripulia tai ei mitään oireita. Alle 140 mg:n yliannoksilla tai yliannoksilla, joiden annos ei ole tiedossa, potilailla on esiintynyt keskushermosto-oireita (sekavuus, uneliaisuus, huimaus, levottomuus, vihamielisyys, aistiharhat ja kävelyn häiriöt) ja ruoansulatuselimistön oireita (oksentelu ja ripuli).

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

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

Toisessa keskeisessä monoterapiatutkimuksessa, jossa memantiinilla hoidettiin lievää tai kohtalaista Alzheimerin tautia (MMSE-kokonaispistemäärä alkuvaiheessa 10–22), oli mukana 403 potilasta. Ensisijaisilla tehomuuttujilla arvioituna olivat tulokset memantiinia saaneilla potilailla tilastollisesti 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 samansuuruista annosta asetyylikoliiniesteraasin estäjää) meta-analyysissä, kohtalaista tai vaikeaa Alzheimerin tautia

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

*Jakaantuminen:* Vuorokautiset 20 mg annokset johtavat plasmassa memantiinin vakaan tilan pitoisuuteen välillä 70-150 ng/ml (0,5-1  $\mu\text{mol}$ ). 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:n antagonistina. 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 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 ( $\text{Cl}_{\text{tot}}$ ) 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  $k_i$ -arvoa ( $k_i$  = inhibiitiovakio), joka on 0,5  $\mu\text{mol}$  ihmisen frontaalivokuessa.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Silmän muutoksia havaittiin vaihtelevasti jyrسیöillä 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**

Kaliumsorbaatti E202  
Sorbitoli, nestemäinen (kiteytymätön) E420  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

Avaamisen jälkeen oraalliliuos on käytettävä 12 viikon kuluessa.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

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

Kaikkia pakkauksia ei välttämättä ole myynnissä.

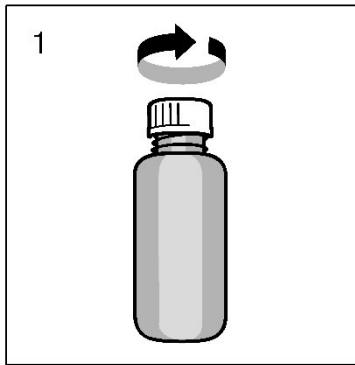
### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **Pumpun käyttöohjeet**

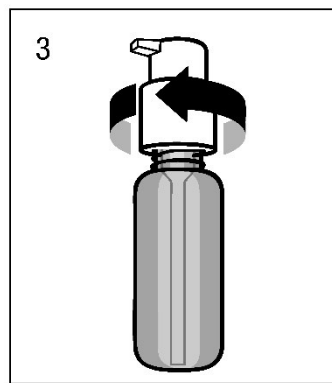
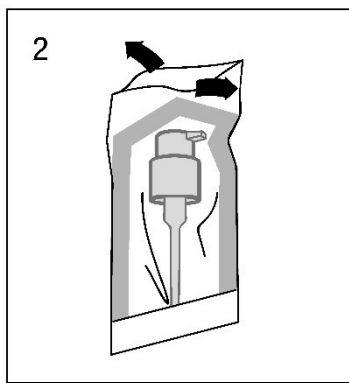
Ennen ensimmäistä käyttökertaa annospumppu pitää kiertää kiinni pulloon. Kierrekorkki pitää irrottaa pullosta vastapäivään kiertämällä (kuva 1).





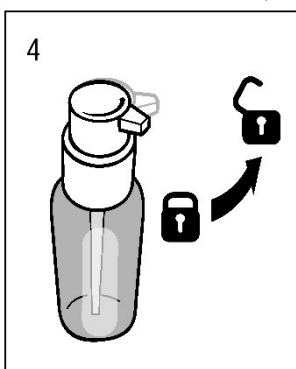
Annospumpun kiinnitys pulloon:

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



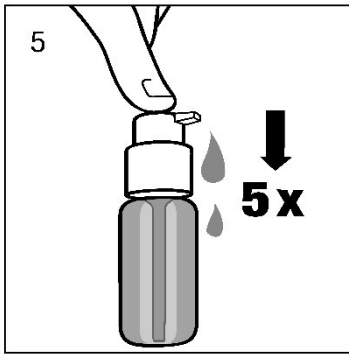
Annospumpun käyttö annosteluun:

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

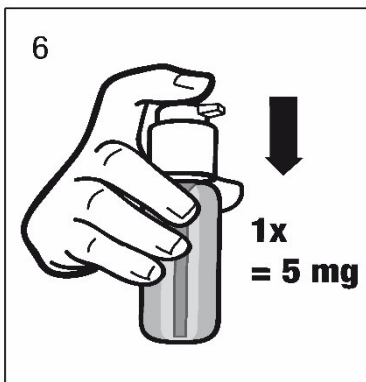


Annospumpun valmistelu:

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

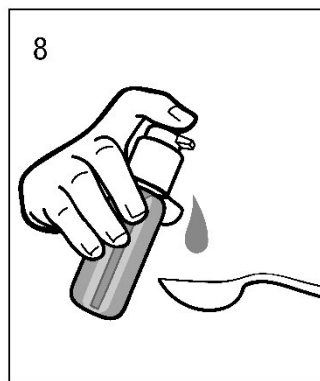
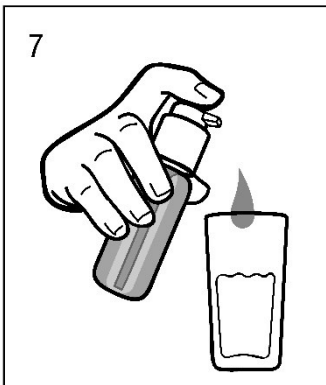


Pumpusta tässä vaiheessa tuleva oraaliliuos heitetään pois. Kun pumpun päätä painaa seuraavan kerran pohjaan asti (vastaa 1 pumpun painallusta), pumpusta tulee oikeansuuruinen annos (1 pumpun painallus vastaa 0,5 ml oraaliliuosta ja sisältää 5 mg memantiinihydrokloridia, joka on oraaliliuoksen vaikuttava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



Annospumpun oikea käyttö:

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



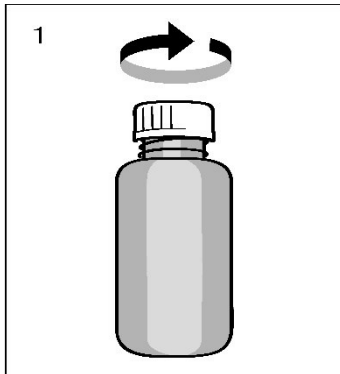
Otteen annospumpun päästä voi sitten irrottaa, ja pumppu on valmis seuraavaan painallukseen.

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

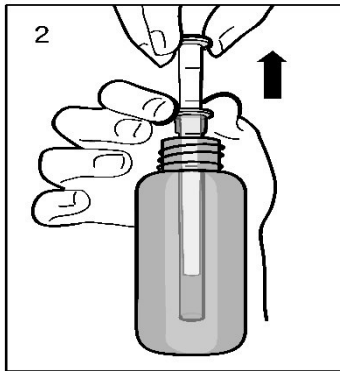
**Annostelupipetin käyttöohjeet:**

**Kuva 1.**

Irrota kierrekorkki pullosta kiertämällä vastapäivään.

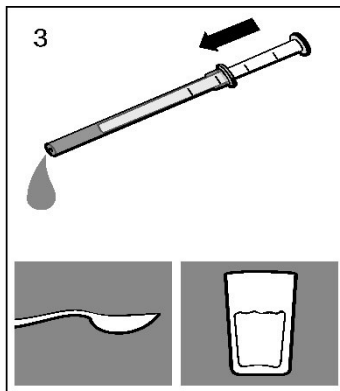
**Kuva 2.**

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

**Kuva 3.**

Poista pipetti pullosta pitämällä kiinni alarenkaasta.

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

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

30785

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.9.2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.6.2018

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

07.05.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Memantin STADA 10 mg/ml oral lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pump: Varje pumpning ger 0,5 ml lösning innehållande 5 mg memantinhydroklorid, vilket motsvarar 4,16 mg memantin.

Doseringspipetten: 0,5 ml innehåller 5 mg memantinhydroklorid motsvarande 4,16 mg memantin.

Varje milliliter lösning innehåller 10 mg memantinhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje milliliter av lösningen innehåller 100 mg sorbitol, flytande (icke-kristalliserande) (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Lösningen är klar och färglös till lätt gulaktig.

### 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. 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.

Detta läkemedel ska tas en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag. Lösningen ska inte hällas, pumpas eller pipetteras in i munnen direkt från pumpen eller pipetten, utan ska doseras i en sked eller i ett vattenglas med hjälp av pumpen eller pipetten.

För detaljerade instruktioner om förberedande och hantering av produkten, se avsnitt 6.6.

Lösningen kan tas med eller utan mat.

Vuxna:

### Dostitrering

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

#### (a) Pumpförpackning à 5 mg/pumpning

Vecka 1 (dag 1-7):

Patienten ska ta 0,5 ml lösning (5 mg) motsvarande en pumpning per dag i 7 dagar.

Vecka 2 (dag 8-14):

Patienten ska ta 1 ml lösning (10 mg) motsvarande två pumpningar per dag i 7 dagar.

Vecka 3 (dag 15-21):

Patienten ska ta 1,5 ml lösning (15 mg) motsvarande tre pumpningar per dag i 7 dagar.

Från vecka 4 och framåt:

Patienten ska ta 2 ml lösning (20 mg) motsvarande fyra pumpningar en gång dagligen.

#### (b) Doseringspipett

Vecka 1 (dag 1-7):

Patienten ska ta 0,5 ml lösning (5 mg) per dag i 7 dagar.

Vecka 2 (dag 8-14):

Patienten ska ta 1 ml lösning (10 mg) per dag i 7 dagar.

Vecka 3 (dag 15-21):

Patienten ska ta 1,5 ml lösning (15 mg) per dag i 7 dagar.

Från vecka 4 och framåt:

Patienten ska ta 2 ml lösning (20 mg) 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 (2 ml lösning, motsvarande fyra pumpningar) enligt ovanstående beskrivning.

*Barn och ungdomar under 18 år:* Detta läkemedel rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

*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 (1 ml lösning, motsvarande två pumpningar). 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 (1 ml lösning, motsvarande två pumpningar).

*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 detta läkemedel rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

### 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 andra 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.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 100 mg sorbitol, flytande (icke-kristalliserande) (E420) per ml oral lösning.

### 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:

För memantin saknas data från behandling av 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.

#### 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 detta läkemedel 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

I kliniska studier av mild till svår demens, omfattande 1 784 patienter behandlade med memantinhydroklorid och 1 595 patienter behandlade med placebo, skilde sig inte den totala incidensen av biverkningar mellan memantinhydroklorid och placebo; biverkningarna var vanligtvis av mild till måttlig svårighetsgrad. De mest frekvent förekommande biverkningarna som uppträdde med en högre incidens i detta läkemedel-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 %).

Följande biverkningar, listade i tabellen nedanför, har ackumulerats i kliniska studier med memantinhydroklorid samt efter introduktion på marknaden. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar rankas enligt ett organsklassificeringssystem 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 sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Svampinfektioner
Immunsystemet	Vanliga	Läkemedelsöverkänslighet
Psyksiska 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
	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	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 detta läkemedel.

#### 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 (se detaljer nedan):

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, dåsighet, 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 följdjukdomar.

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: 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) total poäng 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. Memantin behandlade 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 memantin behandlade 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 <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 dostoxicitet 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

Kaliumsorbat (E202)  
Sorbitol, flytande (icke-kristalliserande) (E420)  
Renat vatten

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

4 år.

Innehållet i öppnad flaska ska användas inom 12 veckor.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Flaskan med monterad pump måste förvaras och transporteras i vertikalt läge.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bruna glasflaskor (klass III) innehållande antingen 50 ml, 100 ml eller 10 x 50 ml lösning med skruvlock (PP) och antingen en pump (PP och LDPE) eller doseringspipett (LDPE och Polystyrol). **Doseringspipetten är tryckt med 0,5 ml:s skalindelning.**

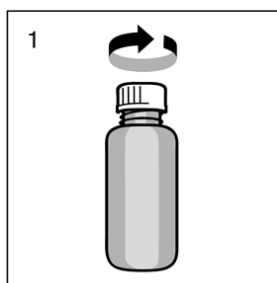
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

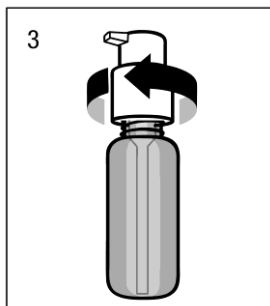
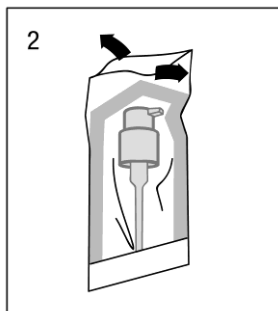
#### **Instruktion för korrekt användning av pumpen**

Innan det första användandet måste doseringspumpen skruvas fast på flaskan. För att ta bort skruvlocket från flaskan ska locket vridas moturs och skruvas ur fullständigt (fig. 1).



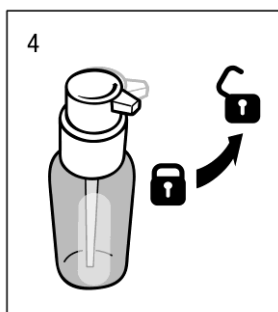
Montering av doseringspumpen på flaskan:

Doseringspumpen måste tas ut ur plastpåsen (fig. 2) och placeras på toppen av flaskan, genom att försiktigt föra ned plaströret i flaskan. Därefter måste doseringspumpen hållas i flaskhalsen och skruvas medurs till dess att den sitter ordentligt fast (fig. 3). För avsedd användning skruvas doseringspumpen endast på en gång vid behandlingsstart och ska aldrig skruvas ur.



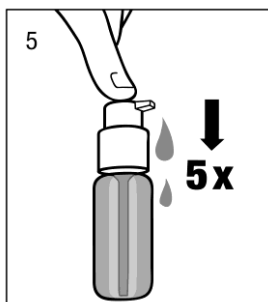
Användning av doseringspumpen för dispensering:

Doseringspumpen har två lägen och är enkel att vrida – moturs (öppet läge) och medurs (låst läge). Doseringens övre del ska inte tryckas ned när den är i låst läge. Lösningen ska endast dispenserar i öppet läge. För att göra detta måste doseringspumpen vridas i pilens riktning, ungefär en åttondels vridning till dess att ett motstånd kan kännas (fig. 4). Därefter är doseringspumpen redo att användas.

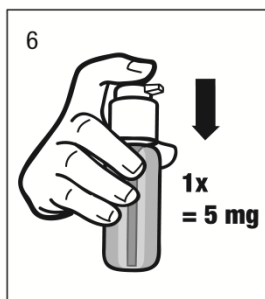


Förberedande av doseringspumpen:

Vid det första användandet kommer doseringspumpen inte att dispensera korrekt mängd oral lösning. Pumpen måste därför förberedas genom att fullständigt trycka ned doseringens övre del fem gånger i följd (fig. 5).

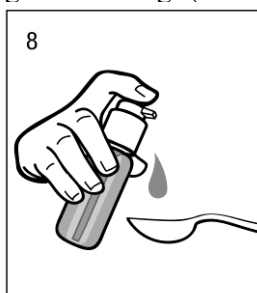
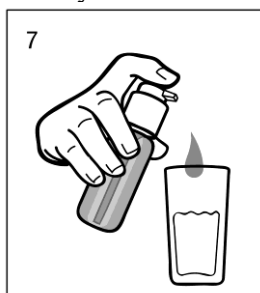


Den lösning som här dispenserar kasseras. Nästa gång doseringens övre del trycks ned fullständigt (motsvarande en pumpning), kommer den att dispensera korrekt dos (1 pumpning motsvarar 0,5 ml oral lösning och innehåller 5 mg av den aktiva substansen memantinhydroklorid; fig. 6).



Korrekt användande av doseringspumpen:

Ett glas med lite vatten eller en sked ska hållas under munstycket och doseringspumpens övre del måste tryckas ned kraftigt, men lugnt och stadigt (inte för långsamt), tills det tar stopp (fig. 7, fig. 8).



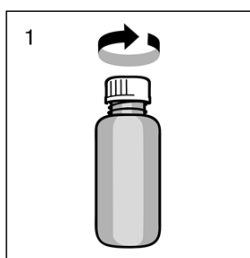
Doseringspumpens övre del kan sedan släppas tillbaka och är klar för nästa pumpning.

Doseringspumpen får endast användas med Memantin Stada i den tillhörande flaskan, inte med andra substanser eller behållare. Om pumpen inte fungerar som beskrivet under avsedd användning och enligt instruktioner ska patienten kontakta behandlande läkare eller apotekspersonal. Doseringpumpen ska låsas efter användning.

### Instruktion för korrekt användning av doseringspipetten

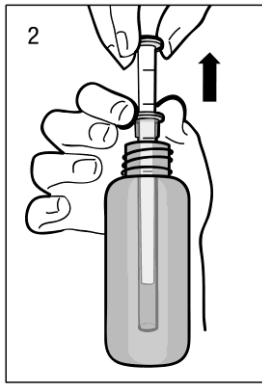
#### Fig. 1

Ta bort skruvlocket från flaskan genom att vrida det moturs.



#### Fig. 2

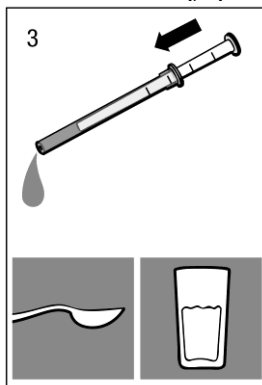
Sätt pipetten i flaskan. Håll fast i den nedre ringen och dra samtidigt den övre ringen upp till den markering som motsvarar det antal milliliter eller milligram du behöver ge.



**Fig. 3**

Håll fast i den nedre ringen och dra ut hela pipetten ur flaskan.

Lösningen får inte pipetteras in i munnen direkt från flaskan, utan ska doseras på en sked eller i ett glas vatten med hjälp av pipetten.



## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG  
 Stadastrasse 2-18  
 61118 Bad Vilbel  
 Tyskland

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30785

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5.9.2013

Datum för den senaste förnyelsen: 13.6.2018

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07.05.2021