

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xapimant 10 mg filmsko obložene tablete

Xapimant 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg memantinijevega klorida, kar ustreza 8,31 mg memantina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 126 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg memantinijevega klorida, kar ustreza 16,62 mg memantina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 230,5 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

10 mg filmsko obložene tablete:

Bele, ovalne (6,1 x 11,6 mm), z razdelilno zarezo na obeh straneh. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

20 mg filmsko obložene tablete:

Rjavo rdeče, okrogle (premer 11,1 mm), z dvema križnima razdelilnima zarezama na eni strani. Tableta se lahko deli na enake četrtine.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj prične in nadzoruje zdravnik, ki ima izkušnje z diagnozo in zdravljenjem Alzheimerjeve demence.

Odmerjanje

Zdravljenje naj se začne le v primeru, če je na voljo ustrezna oseba, ki za bolnika skrbi in ki lahko nadzoruje bolnikovo redno jemanje zdravila. Diagnozo je potrebno postaviti v skladu z veljavnimi smernicami. Prenašanje in odmerjanje memantina je treba redno ocenjevati, najbolje v prvih treh mesecih po začetku zdravljenja. Potem je treba ocenjevati klinično korist in prenašanje zdravljenja z memantinom v skladu s trenutno veljavnimi kliničnimi smernicami. Z vzdrževalnim zdravljenjem

lahko nadaljujemo, dokler obstaja korist za bolnika in dokler bolnik zdravljenje prenaša. O prekinitvi zdravljenja z memantinom je treba razmisliti, ko ni več dokazov o terapevtskem učinku ali če bolnik zdravljenja ne prenaša.

Odrasli:

Prilagajanje odmerka

Priporočeni začetni odmerek je 5 mg na dan, ki se ga postopno povečuje v prvih štirih tednih zdravljenja, da dosežemo priporočeni vzdrževalni odmerek, kot je navedeno v nadaljevanju:

1. teden (1.-7. dan):

Bolnik mora sedem dni jemati polovico 10 mg filmsko obložene tablete ali četrtno 20 mg tablete, na dan, kar je 5 mg.

2. teden (8.-14. dan):

Bolnik mora sedem dni jemati eno 10 mg filmsko obloženo tableto ali polovico 20 mg filmsko obložene tablete, kar je 10 mg na dan.

3. teden (15.-21. dan):

Bolnik mora sedem dni jemati eno in pol 10 mg filmsko obloženo tableto ali tri četrtine 20 mg filmsko obložene tablete, kar je 15 mg na dan.

Od 4. tedna dalje:

Bolnik mora jemati eno 20mg filmsko obloženo tableto ali dve 10 mg filmsko obloženi tableti enkrat na dan, kar je 20 mg na dan.

Vzdrževalni odmerek

Priporočeni vzdrževalni odmerek je 20 mg na dan.

Starejši bolniki: Na podlagi kliničnih študij je priporočen odmerek za bolnike, starejše od 65 let, 20 mg na dan (ena 20 mg filmsko obložena tableta ali dve 10 mg filmsko obloženi tableti), kot je opisano zgoraj.

Ledvična okvara: Pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina 50 – 80 ml/min) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina 30 – 49 ml/min) naj bo odmerek 10 mg na dan. Če bolnik zdravljenje dobro prenaša, se lahko odmerek po najmanj 7 dneh zdravljenja poveča na 20 mg na dan, skladno s standardno titracijsko shemo. Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina 5 – 29 ml/min) naj bo odmerek 10 mg na dan.

Jetrna okvara: Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh A in Child-Pugh B) prilagoditev odmerjanja ni potrebna. Podatkov o uporabi memantina pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni na voljo. Dajanje memantina bolnikom s hudo jetrno okvaro se ne priporoča.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tablet memantina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni bila dokazana.

Način uporabe

Memantin v obliki filmsko obloženih tablet je treba jemati enkrat na dan, vsak dan ob istem času.

Filmsko obložene tablete lahko bolnik zaužije s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino memantin ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost se priporoča pri bolnikih z epilepsijo, s konvulzijami v anamnezi ali pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za epilepsijo.

Sočasni uporabi antagonistov N-metil-D-aspartata (NMDA), kot so amantadin, ketamin ali dekstrometorfan, se je potrebno izogniti. Te snovi delujejo na isti receptorski sistem kot memantin, zato so lahko neželeni učinki (v glavnem povezani z osrednjim živčnim sistemom) pogostejši ali bolj izraženi (glejte tudi poglavje 4.5).

Zaradi nekaterih dejavnikov, ki lahko povišajo pH urina (glejte poglavje 5.2 »Izločanje«) je potreben skrben nadzor bolnika. Med te dejavnike spadajo izrazite spremembe v prehranjevanju, kot npr. prehod z običajne na vegetarijansko prehrano ali zaužitje velike količine alkalno delujočih snovi proti želodčni kislini. Prav tako se lahko zviša pH urina v primeru ledvične tubularne acidoze (RTA) ali pri hudi okužbi urinarnega trakta, ki jo povzročajo bakterije vrste *Proteus*.

V večini kliničnih preskušanj so bili bolniki z nedavnim srčnim infarktom, dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA III–IV) ali neurejeno hipertenzijo izključeni. Posledično so na voljo le omejeni podatki, zato priporočamo skrben nadzor bolnikov z omenjenimi stanji.

10 mg filmsko obložene tablete Zdravilo Xapimant vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

20 mg filmsko obložene tablete:

Zdravilo Xapimant vsebuje laktozo in natrij. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obložene tablete, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glede na farmakološke učinke in mehanizem delovanja memantina se lahko pojavijo naslednje interakcije:

- Na podlagi mehanizma delovanja se pričakuje, da se učinki L-dope, dopaminergičnih agonistov in antiholinergikov lahko okrepijo ob sočasnem zdravljenju z antagonistom NMDA kot je memantin. Učinki barbituratov in nevroleptikov so lahko zmanjšani. Sočasno dajanje memantina in spazmolitikov, dantrolena ali baklofena lahko spremeni njihove učinke, zato je morda potrebno prilagoditi odmerke.
- Sočasni uporabi memantina in amantadina se je potrebno izogniti, ker lahko pride do pojava farmakotoksične psihoze. Obe učinkovini sta kemijsko sorodna antagonistom NMDA. Podobno velja za ketamin in dekstrometorfan (glejte tudi poglavje 4.4). Na voljo je tudi objavljen klinični primer o morebitnem tveganju sočasne uporabe memantina in fenitoina.
- Ostale zdravilne učinkovine, kot cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin in nikotin, ki uporabljajo isti ledvični kationski transportni sistem kot amantadin, prav tako lahko interagirajo z memantinom, kar vodi v možnost zvišane plazemske vrednosti.
- Obstaja možnost zmanjšane serumske koncentracije hidroklorotiazida (HCT) ob sočasni uporabi memantina in HCT, oziroma zdravil, ki vsebujejo HCT.
- V okviru izkušenj v obdobju trženja so poročali o osamljenih primerih zvečanja mednarodnega umerjenega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so bili sočasno zdravljeni z varfarinom. Čeprav vzročna povezanost ni bila ugotovljena, je pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s peroralnimi

antikoagulanti, priporočljivo spremljanje protrombinskega časa ali INR.

V raziskavah farmakokinetike (PK) posameznega odmerka pri mladih zdravih osebah ni bilo opaziti interakcij med zdravilnima učinkovinama; memantina z gliburidom/metforminom ali donepezilom.

V klinični raziskavi pri mladih zdravih posameznikih ni bilo opaziti pomembnega vpliva memantina na farmakokinetiko galantamina.

Memantin *in vitro* ni zaviral CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monoooksigenaze, ki vsebuje flavin, epoksidne hidrosilaze ali sulfatacije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za memantin ni na voljo podatkov ali pa so na voljo maloštevilni podatki o uporabi memantina pri nosečnicah. V študijah na živalih so ugotovili, da memantin lahko zavira intrauterino rast pri izpostavljenosti, ki je enaka ali le malo višja od izpostavljenosti pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Memantina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se memantin izloča v materino mleko, čeprav bi iz lipofilnosti učinkovine lahko sklepali, da se. Ženske, ki jemljejo memantin, naj ne dojijo.

Plodnost

Neželeni učinki memantina na plodnost moških in žensk niso bili opaženi.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zmerna do huda Alzheimerjeva bolezen je običajno sama vzrok za nesposobnost vožnje in upravljanja strojev. Prav tako ima lahko memantin blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zato naj bodo bolniki posebno previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih bolnikov z zmerno do hudo demenco, ki so zajeli 1.784 bolnikov, zdravljenih z memantinom in 1.595 bolnikov, ki so prejeli placebo, se skupna pojavnost neželenih učinkov pri memantinu ni razlikovala od placeba, neželeni učinki so bili po resnosti večinoma blagi do zmerni. Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pogosteje pojavili pri skupini bolnikov, ki je jemala memantin, kot pri skupini, ki je prejela placebo, so bili omotica (6,3 % proti 5,6 %), glavobol (5,2 % proti 3,9 %), zaprtje (4,6 % proti 2,6 %), zaspanost (3,4 % proti 2,2 %) in hipertenzija (4,1 % proti 2,8 %).

Tabelarični pregled neželenih učinkov

V spodnji preglednici so navedeni podatki o neželenih učinkih, zbrani v kliničnih študijah z memantinom in od začetka trženja dalje. V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki so razporejeni glede na organske sisteme ob uporabi naslednjih navedb:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$)

zelo redki ($<1/10.000$),

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

ORGANSKI SISTEM	POGOSTNOST	NEŽELENI UČINEK
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	glivična okužba
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	preobčutljivost za zdravilo
Psihiatrične motnje	Pogosti	zaspanost
	Občasni	zmedenost
	Občasni	halucinacije ¹
	Neznana pogostnost	psihotične reakcije ²
Bolezni živčevja	Pogosti	omotica
	Pogosti	motnje ravnotežja
	Občasni	neobičajna hoja
	Zelo redki	epileptični napadi
Srčne bolezni	Občasni	popuščanje srca
Žilne bolezni	Pogosti	hipertenzija
	Občasni	venska tromboza/tromboembolija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispneja
Bolezni prebavil	Pogosti	zaprtje
	Občasni	bruhanje
	Neznana pogostnost	pankreatitis ²
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	zvišane vrednosti testov jetrne funkcije
	Neznana pogostnost	hepatitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	glavobol
	Občasni	utrujenost

¹ Halucinacije so bile večinoma opažene pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo boleznijo.

² Osamljeni primeri, o katerih so poročali v okviru izkušenj v obdobju trženja.

Alzheimerjeva bolezen je povezana z depresijo, samomorilnimi mislimi in samomorom. V okviru izkušenj po prihodu zdravila na trg so te dogodke navajali pri bolnikih, ki so se zdravili z memantinom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0) 8 2000 500, Faks: +386 (0) 8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih študij in izkušenj po prihodu zdravila na trg so na voljo le omejene izkušnje s prevelikim odmerjanjem.

Simptomi: Sorazmerno veliki preveliki odmerki (200 mg na dan oziroma 105 mg na dan, tri dni) so bili povezani bodisi samo s simptomi utrujenosti, šibkosti in/ali driske bodisi simptomov ni bilo. Pri prevelikem odmerjanju do 140 mg ali pri neznanih odmerkih so se pri bolnikih pokazali simptomi, povezani s centralnim živčnim sistemom (zmedenost, dremavost, zaspanost, vrtoglavica, vznemirjenost, agresivnost, halucinacije in motnje hoje) in/ali s prebavili (bruhanje in driska).

V najekstremnejšem primeru prevelikega odmerka je bolnik preživel peroralni vnos 2000 mg memantina z učinki na centralni živčni sistem (desetdnevna koma, kasneje diplopija in vznemirjenost). Bolnik je bil deležen simptomatskega zdravljenja in plazmafereze. Bolnik je okreval brez trajnih posledic.

V nekem drugem primeru velikega prevelikega odmerka je bolnik prav tako preživel in okreval. Peroralno je dobil 400 mg memantina. Pojavili so se simptomi povezani s osrednjim živčnim sistemom, kot so nemir, psihoza, vidne halucinacije, nagnjenost h konvulzijam, zaspanost, stupor in nezavest.

Zdravljenje: Pri prevelikem odmerku je potrebno simptomatsko zdravljenje. Antidota za zastrupitev ali preveliko odmerjanje ni na voljo. Pri odstranjevanju zdravilne učinkovine je treba uporabiti ustrezne standardne klinične postopke, kot so izpiranje želodca, medicinsko oglje (preprečevanje možne entero- hepaticne recirkulacije), acidifikacija urina, prisilna diureza.

Pri znakih in simptomih splošne prekomerne stimulacije osrednjega živčnega sistema je treba razmisliti o previdnem simptomatskem kliničnem zdravljenju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje demence, oznaka ATC: N06DX01.

Vse več je dokazov, da motnje v delovanju glutamatnega živčnega prenosa, še posebej preko receptorjev NMDA, prispevajo tako k izraženosti simptomov kot napredovanju bolezni pri neurodegenerativni demenci.

Farmakodinamski učinki

Memantin je napetostno odvisni, nekompetitivni antagonist receptorjev NMDA z zmerno afiniteto. Modulira učinke patološko zvišanih toničnih vrednosti glutamata, ki lahko vodijo v nevronske disfunkcije.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije: V temeljni klinični študiji pri skupini 252 bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo (3–14 točk na lestvici KPSS ("Kratkem preskusu spoznavnih sposobnosti" oz. MMSE ali "Mini-mental State Examination")) ob vključitvi je zdravljenje z memantinom v monoterapiji pokazalo izboljšanje v primerjavi s placebom, v obdobju 6 mesečnega zdravljenja (analiza opazovanih bolnikov, lestvice CIBIC-plus - ("Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input" oz. "Vtis sprememb na osnovi kliničnega intervjuja"): $p=0,025$; ADCS-ADLsev ("Alzheimer's Disease Consortium Studies Activities of Daily Living-modified for severe dementia" oz. "Vprašalnik vsakodnevnih aktivnosti): $p=0,003$; SIB ("Severe Impairment Battery" oz. "sklop testov za hudo prizadetost"): $p=0,002$).

Temeljna študija memantina v monoterapiji pri zdravljenju bolnikov z blago do zmerno Alzheimerjevo boleznijo (skupna ocena ob vključitvi 10 do 22 točk na KPSS) je zajela 403 bolnike. Pri bolnikih, zdravljenih z memantinom, se je pokazal statistično značilno boljši učinek kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo pri primarnih ciljnih študijah: Lestvica za ocenjevanje Alzheimerjeve bolezni (Alzheimer's disease assessment scale ali ADAS-cog) ($p=0,003$) in CIBIC-plus ($p=0,004$) po 24 tednih (last observation carried forward (LOCF)). Pri drugi študiji zdravljenja v monoterapiji pri blagi do zmerni Alzheimerjevi bolezni (skupna ocena KPSS ob vključitvi 11 do 23), v katero je bilo zajeto 470 bolnikov, so bili bolniki randomizirani. V prospektivno opredeljeni primarni analizi ni bilo statistično značilnih razlik pri primarnih ciljnih študijah v 24. tednu.

Meta-analiza bolnikov z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo (skupna ocena KPSS ob vključitvi <20), ki je zajela 6 študij faze III, kontroliranih s placebom in trajajočih 6 mesecev (vključno s študijami zdravljenja v monoterapiji ter študij bolnikov na stabilnem odmerku inhibitorjev acetilholinesteraze), je pokazala statistično značilen učinek v korist zdravljenja z memantinom na področjih spoznavnih funkcij ter globalnih in funkcionalnih domen. Pri bolnikih, kjer so ocenili hkratno poslabšanje vseh treh domen, so rezultati pokazali statistično značilen učinek memantina pri preprečevanju poslabšanja, saj se je pri dvakrat več bolnikih, ki so prejeli placebo, kot pri bolnikih, zdravljenih z memantinom, pokazalo poslabšanje na področju vseh treh domen (21 % proti 11 %, $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: Memantin ima absolutno biološko uporabnost okoli 100 %. T_{max} je med 3 in 8 urami. Nič ne kaže, da hrana vpliva na absorpcijo memantina.

Porazdelitev: Ob dnevnih odmerkih 20 mg so v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene plazemske koncentracije memantina v razponu od 70 do 150 ng/ml (0,5 – 1 μ mol) ob veliki variabilnosti med posamezniki. Ob dnevnih odmerkih 5 do 30 mg so izračunali razmerje cerebrospinalni likvor (CSL)/serum 0,52. Volumen porazdelitve je okoli 10 l/kg. Okoli 45 % memantina se veže na plazemske beljakovine.

Biotransformacija: Pri človeku je okoli 80 % memantina v obtoku v izvorni obliki. Pri človeku so poglavni presnovki N-3,5-dimetil-gludantan, izomerna mešanica 4- in 6-hidroksi-memantina in 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantana. Nobeden od teh presnovkov nima antagonističnega učinka na NMDA. *In vitro* niso zaznali katalizirane presnove preko citokroma P 450.

V študiji peroralnega 14 C-memantina se je izločilo 84 % odmerka v 20 dneh, več kot 99 % preko ledvic.

Izločanje: Memantin se izloča na monoekspotencialni način s končnim razpolovnim časom ($t_{1/2}$) 60 do 100 ur. Pri prostovoljcih z normalnim delovanjem ledvic je celoten očistek (Cl_{tot}) 170 ml/min/1,73 m²; del celotnega ledvičnega očistka je dosežen s pomočjo tubularne sekrecije.

V ledvično delovanje je vključena tudi tubularna reabsorpcija, verjetno preko beljakovinskega kationskega transporta. V primeru alkalnega urina lahko pride do zmanjšane hitrosti izločanja memantina za faktor 7 do 9 (glejte poglavje 4.4). Alkalizacija urina lahko nastopi po izraziti spremembi v prehrani, npr. prehod z običajne na vegetarijansko, ali v primeru zaužitja velike količine alkalnih učinkovin za uravnavanje želodčne kisline.

Linearnost: Študije na zdravih prostovoljcih so pokazale, da ima memantin linearno farmakokinetiko v razponu odmerkov od 10 do 40 mg.

Farmakokinetično/farmakodinamična povezava: Pri odmerku 20 mg memantina na dan so vrednosti v CSL skladne s k_i vrednostjo (k_i = konstanta inhibicije) memantina, ki je 0,5 μ mol v frontalnem

korteksu pri človeku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V kratkotrajnih študijah na podganah je memantin, tako kot drugi antagonisti receptorjev NMDA, povzročil nastanek vakuol in nekrozo v nevronih (Olneyeve lezije), vendar le pri odmerkih, ki dajo zelo visoke maksimalne plazemske koncentracije. Pred vakuolizacijo in nekrozo se je pojavila ataksija in drugi predklinični znaki. Ker ti učinki niso bili opaženi v dolgotrajnih študijah pri glodalcih ali drugih živalih, je klinična pomembnost teh pojavov neznana.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so pri glodalcih in psih, ne pa tudi pri opicah, občasno opazili spremembe na očeh. Specifične oftalmoskopske preiskave v raziskavah z memantinom niso razkrile sprememb na očeh.

Pri glodalcih so opazili fosfolipidozo v makrofagih v pljučih, ker se je memantin kopičil v lizosomih. Ta učinek je poznan pri zdravljenih učinkovinah s kationskimi amfifilnimi lastnostmi. Možna je povezava med tem kopičenjem in nastankom vakuol v pljučih. Ta učinek so opazili le pri velikih odmerkih pri glodalcih. Klinična pomembnost teh pojavov ni poznana.

V standardnih poskusih niso opazili genotoksičnosti. V študijah na miših in podganah, ki so potekale celo življenjsko dobo, niso opazili karcinogenosti. Memantin ni bil teratogen pri podganah in zajcih, tudi pri odmerkih, toksičnih za mater, prav tako pa niso opazili neželenih učinkov na rodnost. Pri podganah so ugotovili zmanjšano rast ploda v odmerkih, ki so bili primerljivi ali malo višji kot pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

10 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga

tablete:

hipromeloza (E464)
laktoza monohidrat
makrogol
triacetin
titanov dioksid (E171)

20 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
mikrokristalna celuloza
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete:

polivinilalkohol
makrogol

titanov dioksid (E171)
smukec
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

10 mg filmsko obložene tablete:

4 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke: 6 mesecev.

20 mg filmsko obložene tablete

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke: 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v:

- Prozorne PVC-Aclar/Aluminij pretisne omote
- Prozorne PVC-PVDC/Aluminij pretisne omote
- HDPE vsebnike z navojno zaporko iz PP, z obročem z zaščito pred poseganjem v zdravilo in sušilnim sredstvom.

Pakiranja:

Pretisni omoti: 7, 10, 14, 18, 20, 28, 30, 42, 48, 49, 50, 56, 60, 70, 84, 96, 98, 100 ali 112 filmsko obloženih tablet.

Vsebnik: 28, 30, 56, 98, 100 ali 112 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/01675/001-088

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve dovoljenja: 02.09.2013
Datum zadnjega podaljšanja: 7.6.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08. 05. 2020