

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALİOS 10 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir film tablet etkin madde olarak 8,31 mg memantine eşdeğer 10 mg memantin HCl içermektedir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz renkte, oblong şeklinde, iki yüzü çentikli ve film kaplı tabletler.

Tabletler eşit olarak yarıya bölünebilir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ALİOS orta ve şiddetli evre Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, Alzheimer hastalığı tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir. Tedaviye sadece, hastanın ilaç almasını düzenli olarak izleyecek bir bakıcının varlığında başlanmalıdır. Tanı, güncel kılavuzlar doğrultusunda yapılmalıdır.

Memantin tolere edilmesi ve dozlaması, tercihen tedavi başlangıcından sonraki üç ay içinde düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. Sonrasında, memantin sağladığı klinik yarar ve hastanın tedaviye toleransı güncel klinik rehberler doğrultusunda düzenli olarak değerlendirilmelidir. Terapötik fayda olumlu olduğu ve hasta memantini iyi tolere ettiği sürece,

idame tedavisine devam edilebilir. Terapötik etkinin artık olmadığına dair bir kanıt varlığında veya hasta tedaviyi tolere etmiyorsa memantinin bırakılması düşünülmelidir.

#### *Yetişkinler:*

#### Doz titrasyonu

Önerilen maksimum günlük doz günde 20 mg'dır. İstenmeyen etki riskini azaltmak için, idame dozuna ilk 3 hafta boyunca, haftada 5 mg'lık artışlarla şu şekilde ulaşılmalıdır:

#### 1. hafta (gün 1-7):

Hasta 7 gün boyunca, günde, 10 mg'lık bir film tabletin yarısını almalıdır.

#### 2. hafta (gün 8-14):

Hasta 7 gün boyunca, günde, bir 10 mg film tablet almalıdır.

#### 3. hafta (gün 15-21):

Hasta 7 gün boyunca, günde, bir buçuk 10 mg film tablet almalıdır.

#### 4. haftadan itibaren:

Hasta günde iki adet 10 mg film tablet almalıdır.

#### İdame dozu:

Önerilen idame dozu günde 20 mg'dır.

#### **Uygulama şekli:**

ALİOS günde bir defa ve her gün aynı saatte alınmalıdır. Tabletler yemeklerle veya ayrı olarak alınabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 50-80 mL/dak) doz ayarlaması gerekmez. Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-49 mL/dak) günlük doz 10 mg olmalıdır. Tedavinin en az 7 günü boyunca iyi tolere edilirse, standart titrasyon programı uygulanmak koşuluyla günlük doz, 20 mg düzeyine artırılabilir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi 5-29 mL/dak) için günlük doz 10 mg olmalıdır.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Hafif ya da orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ( Child-Pugh A ve Child Pugh B) doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu hastalarda ALİOS kullanımı tavsiye edilmez.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Memantin çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenlilik ve etkililiği saptanmamıştır. Bu nedenle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yapılan klinik çalışmalara göre, 65 yaş üstü hastalara önerilen doz, erişkinlerde uygulandığı biçimde, günde 20 mg'dir (günde bir kez iki adet 10 mg film tablet).

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

ALİOS içeriğindeki memantin hidroklorür'e ya da bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda, kontrendikedir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Epilepsisi, geçmişinde konvülsiyon öyküsü veya epilepsiye eğilimi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Amantadin, ketamin veya dekstrometorfan gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bu bileşikler memantin ile aynı reseptör sistemine etki edip, advers reaksiyonların (özellikle santral sinir sistemi ile ilişkili olanlar) daha sık ya da daha şiddetli görülmesine sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.5).

İdrar pH'sını yükselten faktörler var ise (bkz. Bölüm 5.2) hastanın dikkatli izlenmesi gerekebilir. Bu faktörler diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryen diyeteye geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınmasını içerir. İdrar pH'sı ayrıca renal tübüler asidoz (RTA) veya *Proteus bacteria*'nın neden olduğu ciddi üriner sistem enfeksiyonları ile de yükselir. Birçok klinik çalışmada yakın tarihte geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kompanse edilmemiş konjestif kalp yetmezliği (New York Kalp Cemiyeti (NYHA) endeks III-IV) veya kontrol altında olmayan hipertansiyonlu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, sınırlı veri mevcut olduğundan bu durumdaki hastalar yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Memantin'in farmakolojik etkileri ve etki mekanizması nedeni ile aşağıdaki etkileşimler oluşabilir:

- Memantin'in etki şekli sebebiyle; L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinergiklerin etkileri, memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldığında artabilir. Barbitüratların ve nöroleptiklerin etkilerini azaltabilir. Memantin'in antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanımı; etkilerini değiştirebilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.
- Farmakotoksik psikoz riski nedeni ile memantin'in amantadin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Her iki madde de NMDA-antagonistidir. Aynı yaklaşım ketamin ve dekstrometorfan için de geçerli olabilir (bkz. Bölüm 4.4). Memantin ve fenitoinin kombine kullanımının olası riskine ilişkin yayınlanmış bir tane vaka raporu bulunmaktadır.
- Amantadin ile aynı renal katyonik taşıyıcı sistemini kullanan simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin ve nikotin de muhtemel olarak memantin ile etkileşip, plazma düzeyinde artış riski oluşturabilir.
- Memantin, hidroklorotiyazid (HCT) veya HCT'li herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, HCT serum seviyesinde azalma muhtemeldir.
- Pazarlama sonrası deneyimlerde; varfarin ile birlikte memantin kullanan hastalarda INR (Uluslararası Normalize edilmiş Oran) artışı olan izole durumlar rapor edilmiştir. Nedensel bir ilişki kurulmamış olsa da oral antikoagülanlar ile birlikte tedavi edilen hastalar için protrombin zamanının veya INR'nin yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir.
- Karbonik anhidraz inhibitörleri ve sodyum bikarbonat ile kullanımında klerens düşebilir. Sağlıklı genç gönüllülerde yürütülen tek-doz farmakokinetik çalışmalarında memantin ile gliburid/metformin kombinasyonu veya donezepil arasında anlamlı bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

Sağlıklı genç gönüllülerde yürütülen tek-doz farmakokinetik çalışmalarında memantin ile gliburid/metformin kombinasyonu veya donezepil arasında anlamlı bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

Sağlıklı genç gönüllülerde yürütülen bir klinik çalışmada, memantin'in galantamin farmakokinetiği üzerinde hiçbir anlamlı etkisi gözlenmemiştir.

Memantin; CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin içeren monoksijenaz, epoksit hidrolaz veya sülfasyonu *in vitro* olarak inhibe etmemiştir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel popülasyonlara ait bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ait bir etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

**4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda memantin kullanımıyla ilgili herhangi bir veri yoktur.

**Gebelik dönemi**

Memantin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ALİOS kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

**Laktasyon dönemi**

Memantin, anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bununla birlikte, lipofilik yapıda bir madde olduğundan memantin'in anne sütüne geçmesi olasıdır. Bu nedenle ALİOS kullanan kadınların emzirmemesi önerilir.

**Üreme yeteneği /Fertilite**

Hayvan çalışmaları, insanlardakine eşit veya az daha yüksek maruziyet düzeylerinde rahim içi büyümede azalma oluşturduğuna işaret etmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı genellikle araba kullanma performansını ve makine kullanma yeteneğini azaltır. Buna ilave olarak, memantin araba ve makine kullanma yeteneğine az veya orta derecede etkisi vardır. Bu nedenle ayaktan tedavi gören hastalar, araba veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Hafif, orta ve şiddetli demans hastalığında yapılan ve memantin ile tedavi edilen 1784 ve plasebo ile tedavi edilen 1595 hastayı kapsayan klinik çalışmalarda memantin ile görülen advers olayların toplam insidans oranı plasebo ile görülenlerden farklılık göstermemiştir; advers olaylar genellikle hafif ve orta şiddettedir. Memantin grubunda plasebo grubundan daha yüksek insidans ile en sık oluşan advers olaylar: sersemlik hali (sırasıyla %6,3-%5,6), baş ağrısı (%5,2-%3,9), kabızlık (%4,6-%2,6), uyuklama hali (%3,4-%2,2) ve hipertansiyon (%4,1-%2,8).

Aşağıdaki tabloda listelenen advers ilaç reaksiyonları memantin klinik çalışmalarından ve tıbbın hizmetine sunumundan itibaren toplanmıştır. Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler ciddiyetteki azalmaya göre sunulmuştur.

Advers etkiler sistem-organ sınıfına göre aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	Yaygın olmayan	Mantar enfeksiyonları
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	Yaygın	Hipersensitivite
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	Yaygın	Uyuklama hali
	Yaygın olmayan	Konfüzyon
	Yaygın olmayan	Halüsinasyon <sup>1</sup>

	Bilinmiyor	Psikotik reaksiyonlar <sup>2</sup>
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Yaygın	Sersemlik hali
	Yaygın	Denge bozuklukları
	Yaygın olmayan	Yürüyüş anormalliği
	Çok seyrek	Nöbetler
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	Yaygın olmayan	Kardiyak yetmezlik
<b>Vasküler hastalıklar</b>	Yaygın	Hipertansiyon
	Yaygın olmayan	Venöz tromboz/tromboembolizm
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	Yaygın	Dispne
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Yaygın	Kabızlık
	Yaygın olmayan	Kusma
	Bilinmiyor	Pankreatit <sup>2</sup>
<b>Hepato-biliyer hastalıklar</b>	Yaygın	Artmış karaciğer fonksiyon testi
	Bilinmiyor	Hepatit
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	Yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın olmayan	Yorgunluk

<sup>1</sup> Halüsinasyonlar çoğunlukla şiddetli Alzheimer hastalarında gözlemlenmiştir.

<sup>2</sup> Pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen izole durumlar.

Alzheimer hastalığı, depresyon, intihar düşüncesi ve intihar ile ilişkilendirilmiştir. Pazarlama sonrası deneyimlerde memantin ile tedavi edilen hastalarda bu olaylar bildirilmiştir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası aşamalarda elde edilen aşırı doz ile ilgili deneyim sınırlıdır.

Semptomlar:

Göreceli büyük aşırı dozlar (sırası ile 3 gün süreyle günde 200 mg ve 105 mg) ya sadece yorgunluk, güçsüzlük ve/veya diyare semptomları ile ilişkilendirilmiştir ya da hiçbir semptom görülmemiştir. İlacı 140 mg'ın altında veya bilinmeyen dozda alan hastalar, santral sinir sistemi (konfüzyon, uyuklama, uyku basması, vertigo, ajitasyon, saldırganlık, halüsinasyon ve yürüyüş bozuklukları) ve/veya gastrointestinal (kusma ve diyare) kaynaklı semptomlar göstermiştir.

En uç doz aşımı vakasında, hasta oral yolla toplam 2000 mg memantin alımından sonra santral sinir sistemi üzerine etkiler ile (10 gün koma ve ardından diplopi ve ajitasyon) hayatta kalmıştır. Hasta semptomatik tedavi ve plazmaferez almıştır. Hasta daimi sekel kalmadan iyileşmiştir. Başka bir büyük doz aşımı vakasında da hasta yaşamış ve iyileşmiştir. Hasta oral yolla 400 mg memantin almıştır. Hasta, huzursuzluk, psikoz, görsel halüsinasyonlar, prokonvulsiflik, uyuklama hali, stupor ve bilinç kaybı gibi santral sinir sistemi semptomları yaşamıştır.

Tedavi:

Doz aşımı durumunda, tedavi semptomatik olmalıdır. Zehirlenme veya doz aşımı için spesifik bir antidot mevcut değildir. İlaç maddesini uzaklaştırmak için standard klinik prosedürler, örn. gastrik lavaj, aktif kömür (potansiyel entero-hepatik geri dönüşün durdurulması), idrarın asitleştirilmesi, zorunlu diürez uygun olan şekilde kullanılmalıdır. Genel santral sinir sistemi aşırı uyarılmasına dair belirtiler veya semptomlar varsa, dikkatli semptomatik klinik tedavi düşünülmelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antidemans ilaçları

ATC kodu: N06DX01



Özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerindeki glutamaterjik nörotransmisyon fonksiyon bozukluğunun, nörodejeneratif demanslarda semptomların belirmesi ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu dair gittikçe artan sayıda kanıt mevcuttur.

Memantin; voltaja bağlı, orta afiniteli ve kompetitif olmayan bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. Patolojik olarak yükselmiş glutamat seviyelerinin nöron işlev kaybına yol açabilen etkilerini modüle eder.

#### *Klinik çalışmalar:*

Orta ile şiddetli Alzheimer hastalığı (mini mental durum incelemesi (MMSE) başlangıçtaki toplam skor 3-14) olan hasta popülasyonlarında asıl monoterapi çalışmaları, ayakta tedavi gören toplam 252 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışma, 6. ayda plaseboya kıyasla memantin tedavisinin olumlu etkilerini ortaya koymuştur: (gözlenen vakaların analizinde klinisyenin görüşmeye dayalı değişim izlenimi (CIBIC-plus (Klinisyenin görüşmeye dayalı değişim izlenimi)):  $p=0,025$ ; Alzheimer hastalığı ortak çalışma- gündelik yaşam etkinlikleri (ADCS ADL sev (Alzheimer Hastalığı İşbirliği Çalışması-Günlük yaşam aktiviteleri)):  $p=0,003$ ; Şiddetli bozukluk bataryası (SIB): Şiddetli yıkım ölçeği  $p=0,002$  için gözlemlenen vakaların analizi).

Hafif ile orta dereceli Alzheimer hastalığının (MMSE başlangıçtaki toplam skoru 10-22) tedavisinde memantin asıl monoterapi çalışmaları toplam 403 hasta üzerinde yapılmıştır. Birincil bitiş noktasındaki sonuçlarda memantin ile tedavi edilen hasta grubu plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir: 24. haftadaki (LOCF: son gözlemin ileriye taşınması) Alzheimer hastalığının değerlendirme skalası (ADAS-co g) ( $p=0,003$ ) ve CIBIC-plus ( $p=0,004$ ). Hafif ile orta şiddetli Alzheimer hastalığındaki diğer bir monoterapi çalışmasında toplam 470 hasta (MMSE ana çizgideki toplam skor 11-23) randomize seçilmiştir. 24. haftadaki birincil etkinlik bitiş noktasında, istatistiksel olarak anlam taşıyan bir değere ulaşılmamıştır.

Orta ile şiddetli Alzheimer hastalığı olan (MMSE toplam skor  $< 20$ ) hastalarda yapılan, Faz III, plasebo kontrollü, 6 aylık altı çalışmanın (monoterapi çalışmaları ve asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kararlı dozları ile hastalarda yapılan çalışmalar da dahil olmak üzere) meta-analizi; kavramsal, global ve fonksiyonel alanlar için memantin tedavi desteğinin istatistiksel açıdan önemli etkisi olduğunu gösterir. Hastalarda her üç alanda da eşzamanlı kötüleşme görüldüğünde, plasebo uygulanan hastalarda memantin uygulanan hastalara oranla yaklaşık iki

katına yakın (%21-%11,  $p < 0,0001$ ) bir kötüleşme olduğunu gösteren sonuçlar, kötüleşmenin önlenmesinde memantin istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim

Memantin yaklaşık %100'lük mutlak biyoyararlanıma sahiptir.  $t_{maks}$  değeri 3-8 saattir.

Memantin emilimi gıda alımından etkilenmez.

#### Dağılım

Günlük olarak alınan 20 mg dozlar, 70–150 ng/mL (0,5–1 mikromol) arasında kişiden kişiye büyük değişim gösteren sabit durum plazma konsantrasyonları ile sonlanmıştır. 5-30 mg'lık günlük dozlar alındığında, ortalama beyin omurilik sıvısı (BOS)/serum oranı 0,52 olarak hesaplanmıştır. Dağılım hacmi yaklaşık 10 L/kg'dır. Memantin % 45'i plazma proteinlerine bağlanır.

#### Biyotransformasyon

İnsanlarda dolaşımdaki memantinle ilişkili maddelerin %80'i ana bileşik biçimindedir. Memantin, insanlardaki ana metabolitleri; N-3,5-dimetil-gludantan, 4-ve 6-hidroksi-memantin izomerik karışımı ve 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantandır. Bu metabolitlerin hiçbirinin NMDA-antagonisti aktivitesi yoktur. Yapılan *in vitro* çalışmalarda, sitokrom P450 sistemi tarafından katalizlenen metabolizma tespit edilmemiştir.

Oral yoldan alınan  $^{14}C$ -memantin ile yapılan bir çalışmada, %99'dan fazlası renal yoldan olmak üzere dozun ortalama %84'ü 20 gün içerisinde atılmıştır.

#### Eliminasyon

Memantin'in, terminal yarı ömrü  $t_{1/2}$  60-100 saattir. Monoeksponansiyel biçimde elimine olur. Normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerde yapılan çalışmalarda, toplam klerens ( $Cl_{tot}$ ) 170 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup>'dir ve toplam renal klerensin bir kısmı tübüler sekresyon ile sağlanır.

Renal klerens, muhtemelen katyon nakil proteinleri vasıtasıyla, tübüler reabsorpsiyonu da içerir. Memantin renal eliminasyon hızı alkali idrar koşullarında 7-9 faktör azaltılabilir (bkz. Bölüm

4.4). İdrar alkalizasyonu, diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryen diyeteye geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınması sonucu oluşabilir.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, 10-40 mg'lık dozlarda lineer farmakokinetik gösterdiği saptanmıştır.

#### Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkisi:

Günde 20 mg memantin dozunda, beyin omurilik sıvısı (BOS) seviyeleri memantin frontal kortekste 0,5 mikromol olan ki değerini (ki = inhibisyon sabiti) karşılamaktadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Sıçanlarda yapılan kısa dönem çalışmalarında, memantin benzeri diğer NMDA-antagonistleri, sadece çok yüksek düzeyde serum konsantrasyonlarına neden olan dozlardan sonra, nöronal vakuolizasyon ve nekroz (Olney lezyonları) oluşturmuştur. Ataksi ve diğer prelinik işaretler, vakuolizasyon ve nekroza önce görülmektedir. Kemirgen ve kemirgen olmayan deney hayvanlarında uzun süreli yapılan çalışmalarda bu etkiler görülmediğinden, bu bulguların klinik bağlantısı bilinmemektedir.

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında kemirgenlerde ve köpeklerde, oküler değişiklikler gözlemlenmiştir fakat bu durum maymunlarda görülmemiştir. Memantin ile yapılan klinik çalışmalarda, özgün oftalmoskopik incelemeler, herhangi bir oküler değişikliği ortaya koymamıştır.

Lizozomlarda memantin birikimine bağlı olarak pulmoner makrofajlardaki fosfolipidoz, kemirgenlerde gözlemlenmiştir. Bu etki, katyonik amfifilik özellikteki diğer ilaçlarla da görülmektedir. Bu birikme ile akciğerlerde görülen vakuolizasyon arasında bir ilişki olması olasıdır. Etki, kemirgenlerde, sadece yüksek dozlarda görülmektedir. Bu bulguların klinik bağlantısı bilinmemektedir.

Memantin ile yapılan standart deneyler sonucu, genotoksisite gözlenmemiştir. Fareler ve sıçanlarda, ömür boyu yapılan çalışmalarda, hiçbir karsinojenite bulgusuna rastlanmamıştır. Memantin, maternal toksik dozlarda dahi, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etki göstermemiş ve üretkenliğe ilişkin hiçbir advers etki saptanmamıştır.

Sıçanlarda, insanlara uygulanan düzeydeki dozlara eşdeğer veya biraz yüksek oranlarda yapılan uygulamalarda, fetal büyümenin azaldığı görülmüştür.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin selüloz,  
Karmelloz sodyum,  
Kolloidal susuz silika,  
Talk  
Magnezyum stearat  
Polivinilalkol polietilen glikol polimeri,  
Polidekstroz,  
Kaolin,  
Polietilen glikol 400  
Titanyum dioksit

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda, PVC/Al blisterde 100 film tablet.

### **6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

VEM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş

Cinnah Cad. Yeşilyurt Sok. No: 3 / 2

ÇANKAYA/ANKARA.

**8. RUHSAT NUMARASI:**

229/87

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:**

İlk ruhsat tarihi: 14/03/2011

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:**