

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ MEMENTO  
10 mg  
film tablete  
*memantin hidroklorid*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna MEMENTO film tableta sadrži: Memantin hidroklorida 10,00 mg (što odgovara 8,310 mg memantina).

Za pomoćne supstance vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.  
Film tablete svijetloružičaste boje, ovalnog oblika, bikonveksne, s utisnutom diobenom crtom s jedne strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje pacijenata s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje bi trebao započeti i nadzirati ljekar s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije.

#### Doziranje

Liječenje treba biti započeto samo ako postoji skrbnik (njegovatelj) koji će redovito nadzirati pacijentovu primjenu lijeka. Dijagnoza bi se trebala uspostaviti u skladu s važećim smjernicama. Podnošljivost i doziranje memantina se trebaju redovito ponovno procjenjivati, po mogućnosti unutar perioda od 3 mjeseca od početka liječenja. Nakon toga, klinička dobrobit memantina i pacijentova podnošljivost liječenja, trebaju biti redovito ponovno procjenjivani, u skladu s važećim kliničkim smjernicama. Terapija održavanja može biti nastavljena onoliko dugo koliko je terapijska dobrobit povoljna i dok pacijent podnosi liječenje s memantinom. Kada više ne postoji dokaz o terapijskom efektu ili ako pacijent ne podnosi liječenje, trebao bi se razmotriti prekid liječenja s memantinom.

#### *Odrasli*

##### *Titriranje doze*

Maksimalna dnevna doza iznosi 20 mg na dan. U svrhu reduciranja rizika od neželjenih djelovanja, doza održavanja se ostvaruje titriranjem prema gore za po 5 mg sedmično, tokom prve tri sedmice liječenja, na način kako slijedi:

Prva sedmica (dani 1-7):

Pacijent bi trebao primjenjivati dozu od 5 mg (pola film tablete od 10 mg) na dan, tokom 7 dana.

Druga sedmica (dani 8-14):

Pacijent bi trebao primjenjivati dozu od 10 mg (jedna film tableta od 10 mg) na dan, tokom 7 dana.

Treća sedmica (dani 15-21):

Pacijent bi trebao primjenjivati dozu od 15 mg (jedna i pol film tableta od 10 mg) na dan, tokom 7 dana.

Od četvrte sedmica liječenja pa nadalje:

Pacijent bi trebao primjenjivati dozu od 20 mg (dvije film tablete od 10 mg) na dan.

#### Doza održavanja

Preporučena doza održavanja je 20 mg na dan.

#### **Starije osobe**

Temeljem kliničkih studija, preporučena doza za pacijente starije od 65 godina je 20 mg (dvije film tablete od 10 mg) na dan, na način kako je to iznad opisano.

#### **Bubrežno oštećenje**

Pacijentima s blago oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min), nije potrebno prilagoditi dozu. U pacijenata s umjerenim bubrežnim oštećenjem (klirens kreatinina 30-49 ml/min), dnevna doza bi trebala iznositi 10 mg na dan. Ako se nakon liječenja u trajanju od najmanje 7 dana, ova doza dobro podnosi, može se povećavati do doze od 20 mg na dan, prema standardnoj titracijskoj shemi. U pacijenata s teškim bubrežnim oštećenjem (klirens kreatinina 5-29 ml/min), dnevna doza bi trebala iznositi 10 mg na dan.

#### **Jetreno oštećenje**

Pacijentima s blago ili umjerenom oštećenom funkcijom jetre (*Child-Pugh A* i *Child-Pugh B*), nije potrebno prilagoditi dozu. Nema dostupnih podataka o primjeni memantina u pacijenata s teškim jetrenim oštećenjem. U pacijenata s teškim jetrenim oštećenjem se ne preporučuje primjena MEMENTA.

#### **Djeca i adolescenti**

Sigurnost i efikasnost MEMENTA u djece uzrasta ispod 18 godina nije utvrđena.

Nema dostupnih podataka.

#### **Način primjene**

MEMENTO film tablete namijenjene su za oralnu primjenu.

MEMENTO film tablete bi se trebale primjenjivati jedanput na dan, svakog dana u isto vrijeme. Film tablete se mogu primjenjivati uz hranu ili bez hrane.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci koje su navedene u dijelu 6.1.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni**

Preporučuje se oprez u pacijenata s epilepsijom, s konvulzijama u anamnezi, ili u pacijenata s faktorima predispozicije za epilepsiju.

Potrebno je izbjeći istovremenu primjenu s antagonistima N-metil-D-aspartata (NMDA), poput amantadina, ketamina ili dekskrometorfana. Ovi spojevi djeluju na isti sistem receptora kao i memantin, te stoga neželjene reakcije (uglavnom povezane s centralnim nervnim sistemom) mogu biti učestalije ili izraženije (vidjeti također i dio 4.5.).

Neki faktori koji mogu povećati pH urina (vidjeti dio 5.2. "Eliminacija"), mogu zahtijevati pažljivo nadziranje pacijenta. Ti faktori uključuju i drastičnu promjenu načina ishrane (npr. prelazak s mesne na vegetarijansku ishranu) ili izrazito veliki unos alkalizirajućih želučanih pufera. Osim toga, pH urina može biti povećan kod stanja renalne tubularne acidoze (RTA) ili kod teških infekcija urinarnog trakta uzrokovanih s *Proteus* bakterijama.

Iz većine kliničkih ispitivanja isključeni su pacijenti koji su nedavno preboljeli infarkt miokarda, pacijenti s nekompensiranim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA III-IV) ili s nekontroliranom hipertenzijom. Posljedica ovoga je limitiranost dostupnih podataka, zbog čega bi pacijente s ovim stanjima trebalo pažljivo nadzirati.

MEMENTO sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj dozi (film tableta), tj. u osnovi ne sadrži natrij.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog farmakoloških efekata i mehanizma djelovanja memantina, mogu se dogoditi sljedeće interakcije:

- Način djelovanja sugerira, da bi učinci L-dope, dopaminergičkih agonista i antiholinergika, mogli biti pojačani pri istovremenom liječenju s NMDA-antagonistima poput memantina. Efekti barbiturata i neuroleptika mogu biti smanjeni. Istovremena primjena memantina s antispazmodičkim agensima, dantrolenom ili baklofenom, može modificirati njihove efekte, te može biti potrebno prilagođavanje doze.
- Istovremenu primjenu memantina i amantadina bi trebalo izbjeći, zbog rizika od farmakotoksične psihoze. Oba ova spoja su hemijski srodni NMDA-antagonisti. Isto bi se moglo odnositi i na ketamin i dekskrometorfan (vidjeti također i dio 4.4.). Postoji jedno objavljeno izvješće o slučaju koji se odnosi na mogući rizik i od kombiniranja memantina i fenitoina.
- Druge aktivne supstance poput cimetidina, ranitidina, prokainamida, kinidina, kinina i nikotina, koje koriste isti kationski transportni sistem u bubregu kao i amantadin, mogle bi također stupiti u interakciju s memantinom, a to vodi potencijalnom riziku od povećanih plazmatskih nivoa.
- Pri istovremenoj primjeni memantina i hidrokloriazida ili pri bilo kojoj kombinaciji s hidrokloriazidom, postoji mogućnost smanjenog serumskog nivoa hidrokloriazida.
- Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su izolirani slučajevi povećanja internacionalnog normaliziranog omjera (eng. *International Normalized Ratio* - INR), u pacijenata koji su istovremeno liječeni s varfarinom. Iako uzročna povezanost nije utvrđena, savjetuje se pažljivo praćenje protrombinskog vremena ili INR-a u pacijenata koji se istovremeno liječe s oralnim antikoagulansima.

U farmakokinetičkim studijama primjene pojedinačne doze u mladih zdravih osoba, nije uočena relevantna aktivna supstanca-aktivna supstanca interakcija, između memantina i gliburida/metformina ili donepezila.

U jednoj kliničkoj studiji sa mladim zdravim osobama, nije uočen niti jedan relevantan efekt memantina na farmakokinetiku galantamina.

U *in vitro* uvjetima, memantin nije inhibirao enzime CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1 i 3A, monoooksigenazu sa sadržajem flavina, epoksid hidrolazu ili sulfaciju.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### *Trudnoća*

Za memantin, nema kliničkih podataka o trudnoćama pri izloženosti lijeku. Animalne studije indiciraju potencijal za smanjenje intrauterinog rasta, pri nivoima izloženosti identičnim ili neznatno višim od nivoa izloženosti u ljudi (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Memantin se ne bi trebao primjenjivati tokom trudnoće, ukoliko to nije izričito neophodno.

##### *Dojenje*

Nije poznato izlučuje li se memantin u humano majčino mlijeko, međutim kad se uzme u obzir njegova lipofilnost, to se vjerovatno događa. Žene koje primjenjuju memantin, ne bi trebale dojiti.

##### *Plodnost*

Nisu zabilježena neželjena djelovanja memantina, tokom nekliničkih ispitivanja muške i ženske plodnosti.

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ Trigonik, lijek s mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Umjerena do teška Alzheimerova bolest obično uzrokuje oštećenje pri upravljanju vozilima i kompromitira sposobnost rada na mašinama. Osim toga, sam memantin ispoljava blagi do umjereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama, zbog čega ambulantne pacijente treba upozoriti da budu posebno oprezni.

#### 4.8. Neželjena djelovanja

##### Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima blage do teške demencije, koja su uključivala 1784 pacijenta liječena s memantinom i 1595 pacijenata koji su primjenjivali placebo, sveukupna stopa javljanja neželjenih reakcija u grupi liječenoj s memantinom, nije se razlikovala od stope učestalosti neželjenih reakcija u grupi koja je primjenjivala placebo. Neželjene reakcije su, u odnosu na njihovu težinu, uglavnom bile blage do umjerene. Neželjene reakcije koje su se najčešće pojavljivale, a s većom incidencom u grupi s memantinom nego u placebo grupi, bile su omaglica (6,3%, naspram 5,6%), glavobolja (5,2%, naspram 3,9%), konstipacija (4,6%, naspram 2,6%), somnolencija (3,4%, naspram 2,2%) i hipertenzija (4,1%, naspram 2,8%).

Neželjene reakcije prikazane u tabeli ispod, prikupljene su tokom kliničkih studija s memantinom i nakon stavljanja lijeka u promet. Unutar svake grupe učestalosti, neželjena djelovanja su predstavljena u padajućem nizu u odnosu na njihovu ozbiljnost.

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije poredane su prema klasi organskih sistema, uz primjenu sljedeće konvencije o učestalosti: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetke ( $< 1/10000$ ), nepoznate (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

ORGANSKI SISTEM	UČESTALOST	NEŽELJENA REAKCIJA
Infekcije i infestacije	Manje česte	Gljivične infekcije
Poremećaji imunološkog sistema	Česte	Preosjetljivost na lijek
Psijatrijski poremećaji	Česte	Somnolenca
	Manje česte	Konfuzija
	Manje česte	Halucinacije <sup>1</sup>
	Nepoznate	Psihotične reakcije <sup>2</sup>
Poremećaji nervnog sistema	Česte	Omaglica
	Česte	Poremećaji ravnoteže
	Manje česte	Abnormalan hod
	Vrlo rijetke	Napadi konvulzija
Kardiološki poremećaji	Manje česte	Srčano zatajenje
Vaskularni poremećaji	Česte	Hipertenzija
	Manje česte	Venska tromboza/tromboembolija
Respiratorni, torakalni, medijastinalni poremećaji	Česte	Dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Česte	Konstipacija
	Manje česte	Povraćanje
	Nepoznate	Pankreatitis <sup>2</sup>
Hepatobilijarni poremećaji	Česte	Povišena vrijednost testa jetrene funkcije
	Nepoznate	Hepatitis
Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene	Česte	Glavobolja
	Manje česte	Umor

<sup>1</sup> Halucinacije su većinom zapažene u pacijenata s teškom Alzheimerovom bolešću.

<sup>2</sup> Izolirani slučajevi koji su zabilježeni nakon stavljanja lijeka u promet.

Alzheimerova bolest je povezana s depresijom, suicidalnim idejama i sa suicidom. Tokom post-marketinškog perioda, ovi događaji zabilježeni su u pacijenata liječenih s memantinom.

#### **Prijavlivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka**

Prijavlivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa dobrobiti/rizika pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa dobrobiti/rizika i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

Dostupno je samo ograničeno iskustvo u vezi s predoziranjem memantina, i to iz kliničkih studija i tokom post-marketinškog perioda lijeka.

##### Simptomi

Relativno velika predoziranja (200 mg i 105 mg/dan, tokom 3 dana), povezana su samo sa simptomima umora, slabosti i/ili dijareje ili su simptomi izostali. U slučajevima predoziranja s dozom manjom od 140 mg ili s nepoznatom dozom, pacijenti su ispoljavali simptome koji su poticali iz centralnog nervnog sistema (konfuzija, omamljenost, somnolencija, vrtoglavica, agitacija, agresija, halucinacija i poremećaj hoda) i/ili iz gastrointestinalnog sistema (povraćanje i dijareja).

U najekstremnijem slučaju predoziranja, pacijent je preživio peroralno uzimanje ukupne količine od 2000 mg memantina, s učincima na centralni nervni sistem (koma tokom 10 dana, a nakon toga diplopija i agitacija). Pacijent je liječen simptomatski i s plazmaferezom. Pacijent se oporavio bez trajnih posljedica.

U drugom slučaju predoziranja s velikom dozom, pacijent je također preživio i oporavio se. Pacijent je peroralno primijenio 400 mg memantina. Pacijent je imao simptome koji su poticali iz centralnog nervnog sistema, poput nemira, psihoze, vizualnih halucinacija, prokonvulzivnosti, somnolence, stupora i besvjesnog stanja.

##### Liječenje

U slučaju predoziranja, liječenje bi trebalo biti simptomatsko. Ne postoji specifični antidot za intoksikaciju ili predoziranje. Kako je to primjereno, trebale bi se koristiti standardne kliničke procedure za uklanjanje aktivne supstance, poput lavaže želuca, primjene medicinskog uglja (zaustavljanje potencijalne enterohepatičke recirkulacije), acidifikacije urina, te forsirane diureze.

U slučaju znakova i simptoma općenite prekomjerne stimulacije centralnog nervnog sistema, trebalo bi razmotriti brižljivo simptomatsko kliničko liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

*Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici. Ostali lijekovi protiv demencije. Prateći ATC kod memantina je N06DX01.*

Postoji sve više dokaza da slabo funkcioniranje glutamatergične neurotransmisije, posebno na NMDA-receptorima, doprinosi i ekspresiji simptoma i progresiji bolesti, kod neurodegenerativne demencije.

Memantin je voltažno-zavisni nekompetitivni antagonist NMDA-receptora, umjerenog afiniteta. On modulira učinke patološki povišenih toničnih nivoa glutamata, koji mogu dovesti do disfunkcije neurona.

#### Kliničke studije

Osnovna (pivotalna) monoterapijska studija, sprovedena je u populaciji pacijenata s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (ukupni bodovi pri nultoj liniji kratkog testa za određivanje mentalnog statusa /MMSE, od engl. *Mini Mental State Examination*), bili su od 3-14), a uključivala je ukupno 252 ambulanta pacijenta. Nakon 6 mjeseci, studija je pokazala korisne učinke liječenja s memantinom, u usporedbi s placebom [analiza uočenih slučajeva za promjene bazirane na utisku kliničara nakon intervjua (CIBIC-plus, od engl. *Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input*):  $p=0,025$ ; kooperativna studija Alzheimerove bolesti-aktivnosti svakodnevnog života (ADCS-ADLsev, od engl. *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities Of Daily Living*):  $p=0,003$ ; skup znakova teškog oštećenja (SIB, od engl. *Severe Impairment Battery*):  $p=0,002$ ].

Osnovna (pivotalna) monoterapijska studija s memantinom u liječenju blage do umjerene Alzheimerove bolesti (MMSE ukupni bodovi pri nultoj liniji od 10-22), uključivala je 403 pacijenta. Pacijenti liječeni s memantinom. pokazali su statistički značajno bolji učinak nego pacijenti koji su primjenjivali placebo, u odnosu na primarne ishode: skala procjene Alzheimerove bolesti (ADAS-cog, od engl. *Alzheimer's Disease Assessment Scale*) ( $p=0,003$ ) i CIBIC-plus ( $p=0,004$ ), posljednje opažanje u 24 sedmici liječenja preneseno nadalje (LOCF, od engl. *Last Observation Carried Forward*). U drugoj monoterapijskoj studiji blage do umjerene Alzheimerove bolesti, randomizirano je ukupno 470 pacijenata (MMSE ukupni bodovi pri nultoj liniji od 11-23). U prospektivno definiranoj primarnoj analizi, nije dostignuta statistička značajnost primarnog ishoda efikasnosti (u 24 sedmici).

Meta-analiza pacijenata s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (MMSE ukupni bodovi  $< 20$ ), iz šest placebom kontroliranih studija faze III, u trajanju od 6 mjeseci (uključujući i monoterapijske studije i studije s pacijentima na stabilnoj dozi inhibitora acetilholinesteraze), pokazala je da postoji statistički značajan efekt u korist liječenja s memantinom, u kognitivnim, globalnim i funkcionalnim domenama. Kada je ustanovljeno istovremeno pogoršanje u sve tri domene, rezultati su pokazali statistički značajan učinak memantina u sprečavanju pogoršanja, obzirom da je u dvostruko više pacijenata liječenih s placebom uočeno pogoršanje u sve tri domene (21% vs. 11%,  $p<0,0001$ ).

## 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

### Apsorpcija

Memantin ima apsolutnu bioraspoloživost od približno 100%. Vrijednost T<sub>max</sub> je između 3 i 8 sati. Nema indikacije o uticajima hrane na apsorpciju memantina.

### Distribucija

Dnevne doze od 20 mg dovode do stabilnih plazmatskih koncentracija memantina u rasponu od 70 do 150 ng/ml (0,5-1 μmol), s velikim interindividualnim razlikama. Pri primjeni dnevnih doza od 5 do 30 mg, izračunat je srednji cerebrospinalni likvor/serum odnos od 0,52. Volumen distribucije je oko 10 L/kg. Oko 45% memantina veže se za proteine plazme.

### Biotransformacija

U ljudi, oko 80% memantina u cirkulaciji je prisutno u nepromijenjenom obliku. Glavni metaboliti u ljudi su N-3,5-dimetil-gludantan, izomerna mješavina 4- i 6-hidroksi-memantina i 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Nijedan od navedenih metabolita ne pokazuje NMDA-antagonističku aktivnost. *In vitro*, nije otkriven metabolizam kataliziran s citohromom P 450.

U studiji u kojoj je korišten peroralno primijenjen <sup>14</sup>C-memantin, prosječno 84% doze obnovljeno je unutar 20 dana, a više od 99% biva izlučeno putem bubrega.

### Eliminacija

Memantin se eliminira monoeksponencijalno, s terminalnim t<sub>1/2</sub> od 60 do 100 sati. U dobrovoljaca s normalnom funkcijom bubrega, ukupni klirens (Cl<sub>tot</sub>) iznosi do 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a dio ukupnog bubrežnog klirensa se ostvaruje putem tubularne sekrecije.

Prolaz memantina kroz bubrežni tubulus također uključuje i tubularnu reapsorpciju, vjerojatno posredovanu s kationskim transportnim proteinima. Stopa bubrežne eliminacije memantina u uvjetima alkalnog urina, može biti smanjena za faktor od 7 do 9 (vidjeti dio 4.4.). Alkalizaciju urina može izazvati drastična promjena načina prehrane, npr. prelazak s mesne na vegetarijansku prehranu ili uzimanje izrazito velike količine alkalizirajućih želučanih pufera.

### Linearnost

Studije sa dobrovoljcima pokazale su linearnu farmakokinetiku, pri rasponu doza od 10 do 40 mg.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Pri dozi od 20 mg memantina na dan, nivoi lijeka u cerebrospinalnom likvoru odgovaraju k<sub>i</sub>-vrijednosti (k<sub>i</sub>= konstanta inhibicije) memantina, koja u humanom frontalnom korteksu iznosi 0,5 μmol.

## 5.3. Neeklinički podaci o sigurnosti primjene

U kratkoročnim ispitivanjima na štakorima, memantin je, kao i drugi NMDA-antagonisti, uzrokovao neuronsku vakuolizaciju i nekrozu (Olney lezije), ali samo nakon doza koje su dovodile do vrlo visokih vršnih serumskih koncentracija. Ataksija i drugi neeklinički znaci, prethodili su vakuolizaciji i nekrozi. Budući da efekti nisu uočeni u dugoročnim ispitivanjima na glodavcima i neglodavcima, klinički značaj ovih nalaza je nepoznat.

Očne promjene su nekonzistentno uočene u studijama toksičnosti ponovljenih doza u glodavaca i pasa, ali ne i u majmuna. Specifični oftalmoskopski pregledi u kliničkim studijama s memantinom, nisu otkrili bilo kakve promjene na očima.

Fosfolipidoza u plućnim makrofagima uslijed akumulacije memantina u lizozomima, primijećena je u glodavaca. Ovaj učinak je poznat preko drugih aktivnih supstanci s kationskim amfifilnim svojstvima. Moguća je povezanost između ove akumulacije i vakuolizacije opažene u plućima. Opisani učinak je primijećen samo pri visokim dozama u glodavaca. Klinički značaj ovih nalaza je nepoznat.

Testiranjem memantina u standardnim ogledima, nije primijećena genotoksičnost. Nije bilo dokaza o bilo kakvoj karcinogenosti, u doživotnim ispitivanjima miševa i štakora (engl. *Life Long Studies*). Memantin nije bio teratogen u štakora i kunića, čak ni pri maternalnim toksičnim dozama, a nisu zabilježeni ni štetni učinci memantina na plodnost. U štakora je zabilježeno smanjenje rasta fetusa, pri nivoima izloženosti jednakim ili nešto višim od izloženosti u ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

- Mikrokristalna celuloza PH 200
- Natrij skrobni glikolat
- Silicij dioksid koloidni
- Magnezij stearat
- Opadry II Pink

#### Sastav Opadry II Pink:

- Polivinil alkohol
- Talk
- Titan Dioksid (E171)
- Makrogol 4000
- Soja lecitin (E322)
- Željezo oksid crveni (E172)
- Željezo oksid žuti (E172)
- Željezo oksid crni (E172)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Podaci o eventualnim inkompatibilnostima nisu poznati.

### **6.3. Rok trajanja**

36 mjeseci.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Termoformirajući blister od PVC/PVdC folije bez boje i aluminijske folije, sa sadržajem 10 film tableta (3 blistera u kutiji).

**6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

**6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

**7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Bosnalijek d.d., farmaceutska i hemijska industrija, dioničko društvo, Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-10519/20 od 22.12.2021. godine

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Decembar/prosinac, 2021.