

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Memantine LEK 10 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Keltaisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, toisella puolella on jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa Alzheimerin dementian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri, jonka tulee valvoa sitä. Hoito tulee aloittaa vain, mikäli potilaalla on hoitaja, joka valvoo potilaan lääkkeen ottamista säännöllisesti. Diagnoosi on tehtävä voimassaolevien 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.

Annostus

Aikuiset:

Annoksen titraus:

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

Viikko 1 (päivät 1-7):

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

Viikko 2 (päivät 8-14):

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

Viikko 3 (päivät 15-21):

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

Viikosta 4 lähtien:

Potilaan tulee ottaa kaksi 10 mg kalvopäällysteistä tablettia (20 mg) vuorokaudessa.

Ylläpitoannos
Suositeltu ylläpitoannos on 20 mg vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Kliinisiin tutkimuksiin perustuva annostussuositus yli 65-vuotiaiden potilaiden osalta on 20 mg vuorokaudessa (kaksi 10 mg tablettia kerran vuorokaudessa) edellä kuvatulla tavalla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 50 - 80 mL/min). Potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30 - 49 mL/min) annoksen tulee olla 10 mg vuorokaudessa. Jos vähintään 7 hoitopäivän jälkeen siedettävyys on hyvä, annoksen voi vaiheittain nostaa 20 mg:aan vuorokaudessa tavanomaisen annostusohjeen mukaan. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 5 - 29 mL/min), annoksen tulee olla 10 mg vuorokaudessa.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A tai Child-Pugh B), annosta ei tarvitse muuttaa. Memantiinin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tietoa saatavilla. Memantine LEK -valmistetta ei suositella annettavaksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Pediatriset potilaat

Memantine LEK-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.
Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Memantine LEK otetaan suun kautta.

Memantine LEK annetaan kerran vuorokaudessa ja se on otettava samaan aikaan joka päivä. Kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai erikseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Jotkin virtsan pH-arvoa nostavat tekijät (ks. kohta 5.2, "Eliminaatio") voivat edellyttää potilaan tarkkaa seuranta. Tällaisia tekijöitä ovat muun muassa äkilliset ruokavalion muutokset esimerkiksi 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.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 lääkevalmisteiden, 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 deksrometorfaania (ks. myös kohta 4.4). Memantiinin ja fenytoiinin yhdistämisen mahdollisesta vaarasta on julkaistu yksi tapausselostus.
- Myös muut vaikuttavat aineet 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) noususta potilailta, 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 (PK) kerta-annostutkimuksissa ei havaittu olennaisia vaikuttavien aineiden yhteisvaikutuksia memantiinin ja glyburidin/metformiinin tai donepetsiilin välillä.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Memantiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tai on vain vähän tietoa. Eläinkokeissa on saatu viitteitä kohdussa tapahtuvan kasvun vähenemisen riskistä altistumistasoilla, jotka ovat samat tai hieman korkeammat kuin ihmisille aiheutuva altistus (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Memantiinia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa memantiinin ei havaittu aiheuttavan miesten tai naisten hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaiden demention aste vaihteli lievästä vaikeaan, hoidettiin 1784 potilasta memantiinilla ja 1595 potilasta lumelääkkeellä. Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli ryhmissä samaa luokkaa, ja haittavaikutukset olivat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia. Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita esiintyi enemmän memantiiniryhmässä kuin lumeryhmässä, olivat huimaus (6,3 % / 5,6 %), päänsärky (5,2 % / 3,9 %), ummetus (4,6 % / 2,6 %), uneliaisuus (3,4 % / 2,2 %) ja kohonnut verenpaine (4,1% / 2,8%).

Taulukko haittavaikutuksista

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

Haittavaikutukset luokitellaan elinjärjestelmittäin seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Sieni-infektiot
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys lääkevalmisteelle
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Uneliaisuus
	Melko harvinainen	Sekavuus
	Melko harvinainen	Aistiharhat ¹
	Tuntematon	Psykoottiset reaktiot ²
Hermosto	Yleinen	Huimaus
	Yleinen	Tasapainohäiriöt
	Melko harvinainen	Poikkeava kävely
	Hyvin harvinainen	Epileptiset kohtaukset
Sydän	Melko harvinainen	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Yleinen	Kohonnut verenpaine
	Melko harvinainen	Laskimotukos/ tromboembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Dyspnea
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ummetus
	Melko harvinainen	Oksentelu
	Tuntematon	Pankreatiitti ²
Maksa ja sappi	Yleinen	Kohonnut maksantoimintakoe

	Tuntematon	Hepatiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Väsytys

¹ Aistiharhoja on todettu lähinnä vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla.

² Markkinoille tulon jälkeen yksittäisiä tapauksia on raportoitu.

Alzheimerin tautiin voi liittyä masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhia. Markkinoille tulon jälkeen tällaisia haittavaikutuksia on raportoitu memantiinia saavilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on yliannoksista vain vähän kokemuksia.

Oireet

Suhteellisen suuriin yliannoksiin (200 mg tai 105 mg vuorokaudessa 3 päivän 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 tasapainovaikeudet) ja ruoansulatuselimistön oireita (oksentelu ja ripuli)

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

Toisessa suuressa yliannostapauksessa potilas oli saanut 400 mg memantiinia suun kautta, jäi henkiin ja toipui. Yliannoksesta seurasi keskushermostovaikutuksia kuten levottomuutta, psykoosi, näköharhoja, kouristusherkkyttä, uneliaisuutta, tokkuraisuutta ja tajuttomuus.

Hoito

Yliannostustapauksessa annetaan oireenmukaista hoitoa. Memantiinille ei ole spesifistä vastaläkettä. Tavanomaisia menetelmiä, kuten mahahuuhtelua, lääkehiilen antoa (lääkkeen enterohepaattisen imeytymisen estämiseksi), virtsan happamoittamista ja tehostettua diureesia tulee käyttää vaikuttavan aineen poistamiseksi.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeaineet; 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-reseptoriantagonisti. Se muuttaa patologisesti 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 merkittävästi tehokkaampi kuuden kuukauden hoidon jälkeen tärkeimmillä tehoa mittaavilla menetelmillä arvioituna (analysoitujen potilaiden Clinician's Interview-Based Impression of Change s.o. lääkärin haastatteluihin perustuva käsitys potilaan tilassa tapahtuneista muutoksista (CIBIC-plus): $p = 0,025$; Alzheimerin tautia sairastavan potilaan päivittäistä toimintakykyä ja sen vaikeusastetta arvioiva mittari (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; Severe Impairment Battery-asteikko (SIB): $p = 0,002$).

Toisessa keskeisessä monoterapia tutkimuksessa, jossa memantiinilla hoidettiin lievää tai kohtalaista Alzheimerin tautia (MMSE-kokonaispistemäärä alkuvaiheessa 10–22), oli mukana 403 potilasta. Tärkeimmillä tehomuuttujilla arvioituna olivat tulokset memantiinia saaneilla potilailla tilastollisesti merkittävästi 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 satunnaisesti kaikkiaan 470 lievää tai kohtalaista Alzheimerin tautia sairastavaa potilasta (MMSE-kokonaispistemäärä alkuvaiheessa 11–23). Etukäteen määritetyssä ensisijaisessa tehoanalyysissä ei saavutettu tilastollista merkittävyyttä viikolla 24.

Kuuden III vaiheen lumekontrolloidun puolen vuoden tutkimuksen (joista osa oli monoterapiatutkimuksia ja osassa potilaat käyttivät jatkuvasti samansuuruisesta annosta asetyylikoliiniesteraasin estäjää) meta-analyysissä kohtalaista tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (MMSE-kokonaispistemäärä < 20), saavutettiin memantiinilla tilastollisesti merkittävästi 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 merkittävästi 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 μ 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-antagonisteina. Sytokromi P 450:n aiheuttamaa metaboliaa ei ole havaittu *in vitro* -tutkimuksessa.

Tutkimuksessa, jossa käytettiin suun kautta annettua ¹⁴C-memantiinia, keskimäärin 84 % annoksesta poistui 20 päivän kuluessa ja yli 99 % erittyi munuaisten kautta.

Eliminaatio

Memantiini poistuu elimistöstä monoeksponentiaalisesti ja saavuttaa lopullisen $t_{1/2}$:n 60 - 100 tunnissa. Vapaaehtoisilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, kokonaispuhdistuma (Cl_{tot}) oli 170 mL/min/1,73 m² 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 μ mol ihmisen frontaaliaivokuoressa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Silmän muutoksia havaittiin vaihtelevasti jyrsijöillä 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 kationiamfifiilisiä ominaisuuksia omaavilla vaikuttavilla aineilla. 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

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi
Makrogoli 3350
Titaanidioksidi (E 171)
Talkki
Rautaoksidi, keltainen (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alumiini-PVC/PVDC –läpipainopakkaukset pahvirasioissa, joissa on 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 tai 112 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.,
153 51 Pallini, Attiki,
Kreikka

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/826 /001
EU/1/13/826 /002
EU/1/13/826 /003
EU/1/13/826 /004
EU/1/13/826 /005
EU/1/13/826 /006

EU/1/13/826 /012
EU/1/13/826 /013
EU/1/13/826 /014

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 huhtikuu 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08 tammikuu 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Memantine LEK 20 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, toisella puolella on jakourre.

Jakourretta ei ole tarkoitettu tabletin jakamiseksi.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa Alzheimerin dementian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri, jonka tulee valvoa sitä. Hoito tulee aloittaa vain, mikäli potilaalla on hoitaja, joka valvoo potilaan lääkkeen ottamista säännöllisesti. Diagnoosi on tehtävä voimassaolevien 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. Ylläpitoa 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.

Annostus

Aikuiset:

Annoksen titraus

Suosittelun aloitusannos on 5 mg päivässä. Annosta nostetaan asteittain ensimmäisten 4 hoitoviikon aikana, jolloin saavutetaan suositeltu ylläpitoannos seuraavasti:

Viikko 1 (päivät 1-7):

Potilaan tulee ottaa yksi 5 mg kalvopäällysteinen tabletti vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Viikko 2 (päivät 8-14):

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

Viikko 3 (päivät 15-21):

Potilaan tulee ottaa yksi 15 mg tabletti vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Viikosta 4 lähtien (päivät 22-28):

Potilaan tulee ottaa yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Suurin päivittäinen annos on 20 mg vuorokaudessa.

Ylläpitoannos

Suosittelun ylläpitoannos on 20 mg vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Kliinisiin tutkimuksiin perustuva annostussuositus yli 65-vuotiaiden potilaiden osalta on 20 mg vuorokaudessa (kaksi tablettia kerran vuorokaudessa) edellä kuvatulla tavalla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 50 - 80 mL/min). Potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30 - 49 mL/min) annoksen tulee olla 10 mg vuorokaudessa. Jos vähintään 7 hoitopäivän jälkeen siedettävyyden on hyvä, annoksen voi vaiheittain nostaa 20 mg:aan vuorokaudessa tavanomaisen annostusohjeen mukaan. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 5 - 29 mL/min), annoksen tulee olla 10 mg vuorokaudessa.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A tai Child-Pugh B), annosta ei tarvitse muuttaa. Memantiinin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tietoa saatavilla. Memantine LEK -valmistetta ei suositella annettavaksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Pediatriset potilaat

Memantine LEK-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Memantine LEK otetaan suun kautta.

Memantine LEK annetaan kerran vuorokaudessa ja se on otettava samaan aikaan joka päivä. Kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai erikseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Jotkin virtsan pH-arvoa nostavat tekijät (ks. kohta 5.2, "Eliminaatio") voivat edellyttää potilaan tarkkaa seuranta. Tällaisia tekijöitä ovat muun muassa äkilliset ruokavalion muutokset esimerkiksi 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.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 lääkevalmisteiden, 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 deksametorfaania (ks. myös kohta 4.4). Memantiinin ja fenytoiinin yhdistämisen mahdollisesta vaarasta on julkaistu yksi tapausselostus.
- Myös muut tehoaineet 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) 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 (PK) kerta-annostutkimuksissa ei havaittu olennaisia vaikuttavien aineiden yhteisvaikutuksia 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, mono-oksigenaasia sisältävää flaviinia, epoksidihydrolaasia eikä sulfataatiota *in vitro* -tutkimuksessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Memantiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tai on vain vähän tietoa. Eläinkokeissa on saatu viitteitä kohdussa tapahtuvan kasvun vähenemisen riskistä altistumistasoilla, jotka ovat samat tai hieman korkeammat kuin ihmisille aiheutuva altistus (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Memantiinia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa memantiinin ei havaittu aiheuttavan miesten tai naisten hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaiden dementia-aste vaihteli lievästä vaikeaan, hoidettiin 1784 potilasta memantiinilla ja 1595 potilasta lumelääkkeellä. Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli ryhmissä samaa luokkaa, ja haittavaikutukset olivat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia. Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita esiintyi enemmän memantiiniryhmässä kuin lumeryhmässä, olivat huimaus (6,3 % / 5,6 %), päänsärky (5,2 % / 3,9 %), ummetus (4,6 % / 2,6 %), uneliaisuus (3,4 % / 2,2 %) ja kohonnut verenpaine (4,1% / 2,8%).

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia on esiintynyt memantiinia koskevilla kliinisillä tutkimuksilla ja sen tultua markkinoille.

Haittavaikutukset luokitellaan elinjärjestelmittäin seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Sieni-infektiot
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys lääkevalmisteelle
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Uneliaisuus
	Melko harvinainen	Sekavuus
	Melko harvinainen	Aistiharhat ¹
	Tuntematon	Psykoottiset reaktiot ²
Hermosto	Yleinen	Huimaus
	Yleinen	Tasapainohäiriöt
	Melko harvinainen	Poikkeava kävely
	Hyvin harvinainen	Epileptiset kohtaukset
Sydän	Melko harvinainen	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Yleinen	Kohonnut verenpaine
	Melko harvinainen	Laskimotukos/ tromboembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Dyspnea
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ummetus
	Melko harvinainen	Oksentelu
	Tuntematon	Pankreatiitti ²
Maksa ja sappi	Yleinen	Kohonnut maksantoimintakoe
	Tuntematon	Hepatiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Päänsärky

	Melko harvinainen	Väsymys
--	-------------------	---------

¹ Aistiharhoja on todettu lähinnä vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla.² Markkinoille tulon jälkeen yksittäisiä tapauksia on raportoitu.

Alzheimerin tautiin voi liittyä masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhia. Markkinoille tulon jälkeen tällaisia haittavaikutuksia on raportoitu memantiinia saavilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on yliannoksista vain vähän kokemuksia.

Oireet

Suhteellisen suuriin yliannoksiin (200 mg tai 105 mg vuorokaudessa 3 päivän 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 tasapainovaikeudet) ja ruoansulatuselimistön oireita (oksentelu ja ripuli).

Kaikkein äärimmäisessä memantiinin yliannostapauksessa potilas selvisi hengissä suun kautta otetun 2000 mg kokonaisannoksen jälkeen. Seurauksena oli keskushermostovaikutuksia (10 päivää kestänyt kooma ja myöhemmin kaksoiskuvia ja rauhattomuutta). Potilas sai oireenmukaista hoitoa ja lisäksi käytettiin plasmafereesiä. Potilas toipui eikä pysyviä vaurioita todettu.

Toisessa suuressa yliannostapauksessa potilas oli saanut 400 mg memantiinia suun kautta, jäi henkiin ja toipui. Yliannoksesta seurasi keskushermostovaikutuksia kuten levottomuutta, psykoosi, näköharhoja, kouristusherkkyttä, uneliaisuutta, tokkuraisuutta ja tajuttomuus.

Hoito

Yliannostustapauksessa annetaan oireenmukaista hoitoa. Memantiinille ei ole spesifistä vastalääkettä. Tavanomaisia menetelmiä, kuten mahahuuhtelua, lääkehiilen antoa (lääkkeen enterohepaattisen imeytymisen estämiseksi), virtsan happamoittamista ja tehostettua diureesia tulee käyttää vaikuttavan aineen poistamiseksi.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet; Muut dementiaalälääkkeet, 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-reseptoriantagonisti. Se muuttaa patologistesti kohonneiden glutamaatin toonisten tasojen vaikutuksia, joista voi aiheutua hermoston toimintahäiriöitä.

Kliiniset tutkimukset

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

Toisessa keskeisessä monoterapia tutkimuksessa, jossa memantiinilla hoidettiin lievää tai kohtalaista Alzheimerin tautia (MMSE-kokonaispistemäärä alkuvaiheessa 10–22), oli mukana 403 potilasta. Tärkeimmillä tehomuuttujilla arvioituna olivat tulokset memantiinia saaneilla potilailla tilastollisesti merkittävästi 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 merkittävyyttä viikolla 24.

Kuuden III vaiheen lumekontrolloidun puolen vuoden tutkimuksen (joista osa oli monoterapiatutkimuksia ja osassa potilaat käyttivät jatkuvasti samansuuruisia annosta asetyyliholiiniesteraasin estäjää) meta-analyysissä kohtalaista tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (MMSE-kokonaispistemäärä < 20), saavutettiin memantiinilla tilastollisesti merkittävästi parempi vaikutus kognitiiviseen suorituskäyttöön, yleisvointiin ja toimintakykyyn. Kun tutkittiin niitä potilaita, joiden tila huononi samanaikaisesti kaikilla kolmella alueella, havaittiin, että memantiini esti tilan huononemista tilastollisesti merkittävästi 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 μmol). Yksilölliset erot ovat suuria. Annosteltaessa 5 - 30 mg:n vuorokausiannoksia määritettiin aivo-selkäydinneste (CSF)/seerumisuhteen keskiarvoksi 0,52. Jakaantumistilavuus on noin 10 l/kg. Noin 45 % memantiinista on sitoutuneena plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Ihmisellä noin 80 % elimistössä olevasta memantiinista on muuttumatonta. Tärkeimmät metaboliitit ihmisessä ovat N-3,5-dimetyyli-gludantaani, 4- ja 6-hydroksimemantiinin isomeerinen seos ja 1-nitroso-3,5-dimetyyli-adamantaani. Nämä metaboliitit eivät toimi NMDA-antagonisteina. Sytokromi P 450:n aiheuttamaa metaboliaa ei ole havaittu *in vitro* -tutkimuksessa.

Tutkimuksessa, jossa käytettiin suun kautta annettua ¹⁴C-memantiinia, keskimäärin 84 % annoksesta poistui 20 päivän kuluessa ja yli 99 % erittyi munuaisten kautta.

Eliminaatio

Memantiini poistuu elimistöstä monoeksponentiaalisesti ja saavuttaa lopullisen $t_{1/2}$:n 60 - 100 tunnissa. Vapaaehtoisilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, kokonaispuhdistuma (Cl_{tot}) oli 170 ml/min/1,73 m² 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 μ mol ihmisen frontaalivokuoressa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Silmän muutoksia havaittiin vaihtelevasti jyrsijöillä 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 kationiamfifiilisiä ominaisuuksia omaavilla vaikuttavilla aineilla. 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

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi
Makrogoli 3350
Titaniumdioksidi (E 171)
Talkki
Rautaoksidi, keltainen (E 172)
Rautaoksidi, punainen (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alumiini-PVC/PVDC –läpipainopakkaukset pahvirasioissa, joissa on 28, 30, 42, 56, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.,
153 51 Pallini, Attiki,
Kreikka

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/826 /007
EU/1/13/826 /008
EU/1/13/826 /009
EU/1/13/826 /010

EU/1/13/826 /011
EU/1/13/826 /015

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 huhtikuu 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08 tammikuu 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, 1526 Ljubljana
Slovenia

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture
Block No 5
EL-69300 Rodopi
Kreikka

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Kreikka

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTELUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Memantine LEK 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset
memantiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen.
28 tablettia, kalvopäällysteistä.
30 tablettia, kalvopäällysteistä.
42 tablettia, kalvopäällysteistä.
50 tablettia, kalvopäällysteistä.
56 tablettia, kalvopäällysteistä.
60 tablettia, kalvopäällysteistä.
98 tablettia, kalvopäällysteistä.
100 tablettia, kalvopäällysteistä.
112 tablettia, kalvopäällysteistä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini Attiki
Kreikka
Tel.: +30 210 66 65 067
Email: info@pharmathen.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/826 /001 28 tablettia, kalvopäällysteistä.
EU/1/13/826 /002 30 tablettia, kalvopäällysteistä.
EU/1/13/826 /003 42 tablettia, kalvopäällysteistä.
EU/1/13/826 /004 50 tablettia, kalvopäällysteistä.
EU/1/13/826 /005 56 tablettia, kalvopäällysteistä.
EU/1/13/826 /006 60 tablettia, kalvopäällysteistä.
EU/1/13/826 /012 98 tablettia, kalvopäällysteistä.
EU/1/13/826 /013 100 tablettia, kalvopäällysteistä.
EU/1/13/826 /014 112 tablettia, kalvopäällysteistä.

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Memantine LEK 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI -LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

TABLETTIEN LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Memantine LEK 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset.
memantiinihydrokloridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pharmathen S.A.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Memantine LEK 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset
memantiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen.
28 kalvopäällysteistä tablettia.
30 kalvopäällysteistä tablettia.
42 kalvopäällysteistä tablettia.
56 kalvopäällysteistä tablettia.
98 kalvopäällysteistä tablettia.
100 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI**

**NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Kreikka
Tel.: +30 210 66 65 067
Email: info@pharmathen.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/826 /007 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/826 /008 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/826 /009 42 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/826 /010 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/826 /011 98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/826 /015 100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Memantine LEK 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT
TABLETTIEN LÄPIPAINOPAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Memantine LEK 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset
memantiinihydrokloridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pharmathen S.A.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim

4. ERÄNUMERO

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Memantine LEK 10 mg tabletit, kalvopäällysteiset Memantine LEK 20 mg tabletit, kalvopäällysteiset memantiinihydrokloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Memantine LEK on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Memantine LEK -valmistetta
3. Miten Memantine LEK –valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Memantine LEKin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä MEMANTINE LEK on ja mihin sitä käytetään

Miten Memantine LEK vaikuttaa

Memantine LEK sisältää vaikuttavana aineena memantiinihydrokloridia.

Memantine LEK kuuluu ryhmään nimeltä dementialääkkeet.

Alzheimerin taudissa muistin häviäminen johtuu aivojen viestisignaalien häiriintymisestä. Aivoissa on niin sanottuja N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA)-reseptoreja, jotka osallistuvat oppimisen ja muistin kannalta tärkeiden hermosignaalien välittämiseen. Memantine LEK kuuluu niin sanottujen NMDA-reseptoriantagonistien lääkeryhmään. Memantine LEK vaikuttaa näihin NMDA-reseptoreihin ja parantaa hermosignaalien välittymistä ja muistia.

Mihin Memantine LEK –valmistetta käytetään

Memantine LEK on tarkoitettu kohtalaista tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat MEMANTINE LEK –valmistetta

Älä ota Memantine LEK –valmistetta

- jos olet allerginen memantiinihydrokloridille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Memantine LEK- valmistetta.

- jos Sinulla on ollut epileptisiä kohtauksia
- jos Sinulla on hiljattain ollut sydäninfarkti (sydänkohtaus) tai jos kärsit kompensoitumattomasta sydämen vajaatoiminnasta tai hallitsemattomasta verenpainetaudista (korkeasta verenpaineesta).

Tällöin hoitoa on valvottava tarkasti. Lääkärin on arvioitava säännöllisesti Memantine LEK – valmisteen käytöstä saatava hyöty.

Jos Sinulla on munuaisten vajaatoiminta (munuaisongelmia), lääkärin on seurattava tarkkaan munuaistesi toimintaa ja muutettava tarvittaessa memantiiniannosta.

Amantadiinin (Parkinsonin taudin hoitoon), ketamiinin (aine, jota yleensä käytetään nukutusaineena), dekstrometorfaanin (käytetään yleensä yskän hoitoon) ja muiden NMDA-antagonistien samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Lapset ja nuoret

Memantine LEK –valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Memantine LEK

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Memantine LEK voi vaikuttaa erityisesti seuraavien lääkkeiden vaikutukseen, ja lääkärisi voi joutua muuttamaan niiden annosta:

- amantadiini, ketamiini, dekstrometorfaani
- dantroleeni, baklofeeni
- simetidiini, ranitidiini, prokaiiniamidi, kinidiini, kiniini, nikotiini
- hydroklooritiatsidi (tai hydroklooritiatsidia sisältävät yhdistelmävalmisteet)
- antikolinergit (lääkeaineet, joita käytetään tavallisesti liikehäiriöiden tai suolistokrampien hoitoon)
- epilepsialääkkeet (kohtausten ehkäisemiseen ja lievittämiseen käytettäviä lääkeaineita)
- barbituraatit (tavallisesti unen aikaansaamiseen käytettäviä lääkeaineita)
- dopaminergiset agonistit (esimerkiksi L-dopa, bromokriptiini)
- neuroleptiset lääkkeet (psykykkisten häiriöiden hoitoon käytettäviä lääkeaineita)
- veren hyytymistä estävät lääkkeet

Jos menet sairaalaan, ilmoita lääkärille, että käytät Memantine LEK –valmistetta.

Memantine LEK ruuan ja juoman kanssa

Kerro lääkärillesi, jos olet hiljattain muuttanut tai aiot muuttaa ruokavaliotasi merkittävästi (esimerkiksi normaalista ruokavaliosta tiukkaan kasvisruokavaliioon) tai jos kärsit munuaisperäisestä asidoosista (RTA, munuaisten toimintahäiriön aiheuttama veren liiallinen happamuus) tai vaikeista virtsatietulehduksista, sillä lääkärisi voi tällöin joutua muuttamaan lääkkeesi annosta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Memantiinin käyttöä ei suositella raskaana oleville naisille.

Imetys

Memantine LEK –valmistetta käyttävien naisten ei pitäisi imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lääkärisi kertoo, onko ajaminen ja koneiden käyttö turvallista sairautesi huomioon ottaen. Memantine LEK voi myös vaikuttaa reaktionopeuteesi, jolloin ajaminen tai koneiden käyttö ei ole suositeltavaa.

Memantine LEK sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten MEMANTINE LEK –valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt . Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annos

Memantine LEK –valmisteen suositeltu annos aikuisille ja ikääntyneille potilaille on 20 mg kerran vuorokaudessa. Haittavaikutusten vaaran vähentämiseksi annosta lisätään vaiheittain seuraavan vuorokautisen hoitosuunnitelman mukaisesti:

viikko 1	puolet 10 mg:n tablettista
viikko 2	yksi 10 mg tabletti
viikko 3	puolitoista 10 mg tablettia
viikko 4 ja sen jälkeen	kaksi 10 mg tablettia tai yksi 20 mg tabletti kerran vuorokaudessa

Tavanomainen aloitusannos on puoli 10 mg:n tablettia kerran vuorokaudessa (1 x 5 mg) ensimmäisen viikon ajan. Annosta lisätään yhteen 10 mg:n tablettiin kerran vuorokaudessa (1 x 10 mg) toisella viikolla ja puoleentoista 10 mg:n tablettiin kerran vuorokaudessa kolmannella viikolla. Neljännessä viikosta alkaen tavanomainen annos on kaksi tablettia kerran vuorokaudessa (1 x 20 mg).

Annos potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Jos Sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkärisi päättää tilaasi sopivan annoksen. Tällöin lääkärin on valvottava munuaisten toimintaa säännöllisesti.

Anto

Memantine LEK on annettava suun kautta kerran vuorokaudessa. Jotta hyötyisit lääkkeestäsi, Sinun on otettava se säännöllisesti ja samaan aikaan joka päivä. Tabletit on nieltävä veden kanssa. Tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään vatsaan.

Hoidon kesto

Jatka Memantine LEK –valmisteen ottamista niin kauan kuin siitä on hyötyä Sinulle. Lääkärin on arvioitava hoitoasi säännöllisesti.

Jos otat enemmän Memantine LEK –valmistetta kuin Sinun pitäisi

- Yleensä Memantine LEK –valmisteen liiallisesta nauttimisesta ei aiheudu haittaa. Voit kokea kohdassa 4. "Mahdolliset haittavaikutukset" mainittuja oireita voimakkaampana.
- Jos otat suuren yliannoksen Memantine LEK –valmistetta, ota yhteys lääkäriin tai sairaalaan, koska voit tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohtat ottaa Memantine LEK –valmistetta

- Jos huomaat, että olet unohtanut ottaa annoksen Memantine LEK –valmistetta odota ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia.

Yleiset (1 -10 käyttäjällä 100:sta):

- Päänsärky, uneliaisuus, ummetus, kohonneet arvot maksan toimintaa mittaavissa kokeissa, huimaus, tasapainohäiriöt, hengästyminen, kohonnut verenpaine ja yliherkkyys lääkevalmisteelle.

Melko harvinaiset (1 – 10 käyttäjällä 1000:sta):

- Väsymys, sieni-infektiot, sekavuus, aistiharhat, oksentelu, poikkeava kävely, sydämen vajaatoiminta ja laskimotukos (tromboosi/tromboembolia).

Hyvin harvinaiset (harvemmalla kuin yhdellä käyttäjällä 10 000:sta):

- Epileptiset kohtaukset.

Tuntemattomat (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin):

- Haimatulehdus, maksatulehdus (hepatiitti) ja psykoottiset reaktiot.

Alzheimerin tautiin liittyy masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhia. Näitä tapahtumia on raportoitu memantiinilla hoidetuilla potilailla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V **luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta**. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Memantine LEK –valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Memantine LEK sisältää

- Vaikuttava aine on memantiinihydrokloridi.
Yksi 10mg n tabletti sisältää 10 mg memantiinihydrokloridia vastaten 8,31 mg memantiinia.
Yksi 20mg n tabletti sisältää 20 mg memantiinihydrokloridia vastaten 16,62 mg memantiinia.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piidioksidi ja magnesiumstearaatti.

10 mg:

Tabletin päällyste: polyvinyylialkoholi, titaniumdioksidi (E 171), talkki, makrogoli 3350 ja rautaoksidi, keltainen (E 172)

20 mg:

Tabletin päällyste: polyvinyylialkoholi, titaniumdioksidi (E 171), talkki, makrogoli 3350, rautaoksidi, keltainen (E 172) ja rautaoksidi, punainen (E 172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Memantine LEK 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, toisella puolella on jakourre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

Memantine LEK 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, toisella puolella on jakourre. Jakourretta ei ole tarkoitettu tabletin jakamiseksi.

Memantine LEK 10 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVC / PVDC-alumiini läpipainopakkauksiin, joissa on 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 ja 112 tablettia.

Memantine LEK 20 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVC / PVDC-alumiini läpipainopakkauksiin, joissa on 28, 30, 42, 56, 98 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Pharmathen S.A., 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Kreikka

Valmistaja

Pharmathen S.A , 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Kreikka

Pharmathen International S.A., Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Kreikka

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Sandoz n.v./s.a.

Tél/Tel: +32 2 722 97 81

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: + 370 5 2636 037

България

Sandoz d.d Representative office

Тел.: + 359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz n.v./s.a.

Tel: + 32 2 722 97 81

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: + +420 225 775 111

Danmark

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 08024 902-4513

Eesti

Sandoz d.d. Estonia
Tel: + 372 6652405

Ελλάδα

Sambrook Pharmaceuticals Med SA
800 110 0333 (χωρίς χρέωση) / +30-210-
8194280

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: + 34 91 740 12 92

France

Sandoz
Tel: +33 1 49 64 48 21

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

ROWEX LTD
Tel: + 353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: + 39 02 96 54 3483

Κύπρος

P.T.Hadjigeorgiou Co Ltd
Τηλ: + 357 – 25372425

Latvija

Sandoz d.d. representative office Latvia.
Tel: + 371 6789 2006

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: + 36 1 430 2896

Malta

Cherubino LTD
Tel: + 356 21 343 270

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: + 31 (0)36 5241600

Norge

Sandoz A/S
Tlf: + 45 6395 1000

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: + 43 5338 200

Polska

Lek S.A.
Tel.: + 48 /22/ 549 15 43, +48 /22/ 549 07 24

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: + 351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL Romania
Tel: + 40 21 407 51 83

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Tel: + 386 1 580 3327

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizacna zlozka
Tel: + 421-2/48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: + 45 6395 1000

Sverige

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: + 44 1276 698020

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>