

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Memabix 5 mg  
Memabix 10 mg  
Memabix 15 mg  
Memabix 20 mg  
orodispergovateľné tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 5 mg memantínium-chloridu, čo zodpovedá 4,15 mg memantínu.

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 10 mg memantínium-chloridu, čo zodpovedá 8,31 mg memantínu.

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 15 mg memantínium-chloridu, čo zodpovedá 12,46 mg memantínu.

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 20 mg memantínium-chloridu, čo zodpovedá 16,62 mg memantínu.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá 5 mg tableta obsahuje 6,25 mg monohydrátu laktózy a 1,25 mg aspartámu.

Každá 10 mg tableta obsahuje 12,5 mg monohydrátu laktózy a 2,5 mg aspartámu.

Každá 15 mg tableta obsahuje 18,75 mg monohydrátu laktózy a 3,75 mg aspartámu.

Každá 20 mg tableta obsahuje 25 mg monohydrátu laktózy a 5 mg aspartámu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľná tableta

Memabix 5 mg orodispergovateľné tablety sú svetlo ružové okrúhle, ploché, škvrnité tablety so skosenými hranami, s priemerom 7 mm s vyrazeným "5" na jednej strane.

Memabix 10 mg orodispergovateľné tablety sú svetloružové, okrúhle, ploché, škvrnité tablety so skosenými hranami, s priemerom 9 mm s vyrazeným "10" na jednej strane.

Memabix 15 mg orodispergovateľné tablety sú svetloružové, okrúhle, ploché, škvrnité tablety so skosenými hranami, s priemerom 11 mm s vyrazeným "15" na jednej strane.

Memabix 20 mg orodispergovateľné tablety sú svetloružové, okrúhle, ploché, škvrnité tablety so skosenými hranami, s priemerom 12 mm s vyrazeným "20" na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba pacientov s Alzheimerovou chorobou stredného až ťažkého stupňa.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Liečbu má začať a sledovať lekár, skúsený v diagnostike a liečbe Alzheimerovej demencie. Terapia sa má začať len vtedy, ak je opatrovník schopný pravidelne kontrolovať, ako pacient užíva lieky. Diagnóza má byť stanovená podľa súčasných diagnostických odporúčaní. Tolerancia a dávkovanie memantínu majú byť pravidelne prehodnocované, pokiaľ možno do troch mesiacov po začatí liečby. Ďalej má byť klinický prínos memantínu a tolerancia liečby vyhodnocovaná v pravidelných intervaloch podľa aktuálnych terapeutických postupov. V udržiavacej liečbe sa môže pokračovať, pokiaľ je pre pacienta prínosom a zároveň liečbu memantínom toleruje. Prerušenie liečby memantínom sa má zvážiť v prípade, keď nebude prítomný preukázateľný terapeutický prínos alebo pacient nebude tolerovať liečbu.

### *Dospelí:*

#### Titrácia dávky

Maximálna denná dávka je 20 mg denne. Aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov, udržiavacia dávka sa dosahuje vzostupnou titráciou o 5 mg týždenne počas prvých 3 týždňov liečby nasledovne: Týždeň č. 1 (deň 1-7):

Pacient má užívať jednu 5 mg tabletu denne počas 7 dní.

Týždeň č. 2 (deň 8-14):

Pacient má užívať jednu 10 mg tabletu denne počas 7 dní.

Týždeň č. 3 (deň 15-21):

Pacient má užívať jednu 15 mg tabletu denne počas 7 dní.

Od týždňa č. 4 ďalej:

Pacient má užívať jednu 20 mg tabletu denne.

#### Udržiavacia dávka

Odporúčaná udržiavacia dávka je 20 mg denne.

*Starší pacienti:* Na základe klinických štúdií je dávka odporúčaná pre pacientov nad 65 rokov 20 mg denne, ako bolo popísané vyššie.

*Poškodenie obličiek:* U pacientov s mierne poškodenou funkciou obličiek (klírens kreatinínu 50- 80 ml/min) sa nevyžaduje úprava dávky. U pacientov so stredne ťažkým obličkovým poškodením (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) má byť denná dávka 10 mg denne. Ak dávka je dobre tolerovaná minimálne 7 dní liečby, môže byť zvýšená až do 20 mg/deň podľa štandardnej titračnej schémy. U pacientov s ťažko poškodenou funkciou obličiek (klírens kreatinínu 5-29 ml/min) má byť denná dávka 10 mg denne.

*Poškodenie pečene:* U pacientov s mierne až stredne ťažkou poškodenou funkciou pečene (Child-Pugh A a Child-Pugh B) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov s vážne poškodenou funkciou pečene nie sú dostupné údaje o užívaní memantínu. Podanie Memabixu sa neodporúča pacientom s ťažko poškodenou funkciou pečene.

*Pediatrická populácia:* Memabix sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti.

### Spôsob podávania

Memabix sa má podávať raz denne a v rovnakom čase každý deň. Orodispergovateľné tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

## 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov s epilepsiou, so záchvatmi krčv v minulosti alebo s predispozičnými faktormi na epilepsiu sa odporúča opatrnosť.

Súbežnému užívaniu memantínu s antagonistami N-metyl-D-aspartátu (NMDA) ako je amantadín, ketamín alebo dextrometorfán sa má vyhýbať. Tieto látky účinkujú na ten istý receptorový systém ako memantín, preto pri ich súčasnom užívaní by mohli byť častejšie alebo výraznejšie nežiaduce reakcie (najmä týkajúce sa centrálneho nervového systému (CNS)) (pozri tiež časť 4.5).

Niektoré faktory, ktoré môžu zvýšiť pH moču (pozri časť 5.2 „Eliminácia“), vyžadujú starostlivé sledovanie pacienta. Tieto faktory zahŕňajú drastické zmeny diéty, napr. z mäsitej na vegetariánsku, alebo masívny príjem alkalizujúcich žalúdočných pufrov. Močové pH sa môže zvýšiť tiež pri stavoch renálnej tubulárnej acidózy (RTA) alebo pri ťažkých infekciách močového traktu bakteriálnymi kmeňmi *Proteus*.

Vo väčšine klinických štúdií boli vylúčení pacienti s nedávnym infarktomyokardu, dekompenzovaným kongestívnym srdcovým zlyhaním (NYHA III-IV) alebo nekontrolovanou hypertenziou. Dôsledkom toho je fakt, že k dispozícii je len obmedzené množstvo údajov a pacienti s týmito ochoreniami majú byť starostlivo sledovaní.

Memabix obsahuje aspartám.

Tento liek obsahuje 1,25 mg aspartámu v každej 5 mg dávke Memabixu.

Tento liek obsahuje 2,5 mg aspartámu v každej 10 mg dávke Memabixu.

Tento liek obsahuje 3,75 mg aspartámu v každej 15 mg dávke Memabixu.

Tento liek obsahuje 5 mg aspartámu v každej 20 mg dávke Memabixu.

Aspartám je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý pre ľudí s fenylketonúriou. Nie sú dostupné predklinické ani klinické údaje na zhodnotenie použitia aspartámu u detí mladších ako 12 týždňov.

Memabix obsahuje laktózu.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v orodispergovateľnej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

V dôsledku farmakologických efektov a mechanizmu účinku memantínu sa môžu objaviť nasledovné interakcie:

- Mechanizmus účinku naznačuje, že účinky L-dopy, dopamínergických agonistov a anticholínergík môžu byť pri súčasnom užívaní NMDA-antagonistov, ako je memantín, zosilnené. Účinky barbiturátov alebo neuroleptík môžu byť znížené. Súčasné podávanie memantínu a myorelaxancií, dantrolénu alebo baklofenu, môže modifikovať ich účinky a vyžadovať úpravu dávok.
- Musí sa vyhnúť súčasnému užitiu memantínu a amantadínu, a to pre riziko farmakotoxickéj psychózy. Obe látky sú chemicky príbuzné NMDA-antagonistom. To isté môže platiť pre ketamín a dextrometorfán (pozri tiež časť 4.4). Existuje len jedna publikovaná kazuistika o možnom riziku kombinácie memantínu a fenytoínu.
- Iné liečivá, ako sú cimetidín, ranitidín, prokainamid, chinidín, chinín a nikotín, ktoré používajú ten istý obličkový kationový transportný systém ako amantadín, môžu tiež interagovať s memantínom a viesť tak k potenciálnemu riziku zvýšených plazmatických hladín.
- Ak sa memantín používa súčasne s hydrochlórotiazidom (HCT) alebo akoukoľvek kombináciou HCT, je tu možnosť zníženia sérovej hladiny HCT.
- Pri postmarketingovom sledovaní boli zaznamenané ojedinelé prípady zvýšenia hodnôt

medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u pacientov užívajúcich súčasne warfarín. Aj keď priama súvislosť nebola potvrdená, u pacientov, ktorí sú súčasne liečení perorálnymi antikoagulanciami, sa doporučuje dôkladné sledovanie protrombínového času (INR).

Pri jednorazovej dávke vo farmakokinetických (FK) štúdiách u mladých zdravých dobrovoľníkov nebola pozorovaná žiadna významná interakcia liečiv memantínu s glyburidom/metformínom alebo s donepezilom.

V klinickej štúdiu u mladých zdravých jedincov nebol pozorovaný žiaden významný účinok memantínu na farmakokinetiku galantamínu.

Memantín *in vitro* neinhibuje CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavín obsahujúcu monoxygenázu, epoxid hydrolázu alebo sulfatión.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne len obmedzené údaje o užívaní memantínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách naznačujú potenciál pre znížený vnútromaternicový rast pri expozičných hladinách identických alebo mierne vyšších ako u ľudí (pozri časť 5.3). Nie je známe riziko pre ľudí. Memantín môže byť používaný počas gravidity, ale iba v nevyhnutných prípadoch.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa memantín vylučuje do ľudského mlieka, ale ak vezmeme do úvahy lipofilitu tejto látky, je to pravdepodobné. Ženy, ktoré užívajú memantín, nemajú dojčiť.

##### Fertilita

Nezaznamenali sa žiadne nežiaduce účinky memantínu na fertilitu mužov a žien.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alzheimerova choroba stredného až ťažkého stupňa samotná obvykle spôsobuje zhoršenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Navyše Memabix má menší až stredný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, takže ambulantných pacientov je potrebné upozorniť, aby si dávali špeciálny pozor.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### *Súhrn bezpečnostného profilu*

V klinických štúdiách v miernej až ťažkej demencii, ktoré zahŕňali 1784 pacientov liečených memantínom a 1595 pacientov, ktorí užívali placebo, sa celkový výskyt nežiaducich účinkov pri liečbe memantínom nelíšil od výskytu pri placebe a nežiaduce reakcie boli obvykle miernej až strednej závažnosti. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie s vyšším výskytom v skupine s memantínom voči placebovej skupine boli závraty (6,3% voči 5,6%), bolesti hlavy (5,2% voči 3,9%), zápcha (4,6% voči 2,6%), ospalosť (3,4% voči 2,2%) a hypertenzia (4,1% voči 2,8%).

##### *Tabuľka nežiaducich účinkov:*

Nasledujúce nežiaduce účinky v doleuvedenej tabuľke boli zozbierané z klinických štúdií s memantínom a z obdobia od jeho uvedenia na trh.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa tried orgánových systémov pri použití nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ), neznáme (nedajú sa určiť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
----------------------------	------------	------------------

Infekcie a nákazy	Menej časté	Plesňové infekcie
Poruchy imunitného systému	Časté	Precitlivenosť na liek
Psychické poruchy	Časté	Ospalosť
	Menej časté	Zmätenosť
	Menej časté	Halucinácie <sup>1</sup>
	Neznáme	Psychotické reakcie <sup>2</sup>
Poruchy nervového systému	Časté	Závraty
	Časté	Porucha rovnováhy
	Menej časté	Poruchy chôdze
	Veľmi zriedkavé	Záchvaty
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Zlyhanie srdca
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia
	Menej časté	Žilová trombóza/tromboembólia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Zápcha
	Menej časté	Vracanie
	Neznáme	Pankreatitída <sup>2</sup>
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšené hodnoty testov pečeňových funkcií
	Neznáme	Hepatitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Bolesti hlavy
	Menej časté	Únava

<sup>1</sup>Halucinácie boli pozorované hlavne u pacientov s ťažkým stupňom Alzheimerovej choroby.

<sup>2</sup> Ojedinelé prípady zaznamenané z post-marketingového sledovania.

Alzheimerova choroba býva sprevádzaná depresiou, samovražednými predstavami a suicídiom. V postmarketingovom sledovaní boli tieto udalosti hlásené u pacientov liečených memantínom.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

#### **4.9 Predávkovanie**

Z klinických štúdií a post-marketingovej praxe sú dostupné len obmedzené skúsenosti s predávkovaním.

*Symptómy:* Pomerne široký interval predávkovania (od 200 mg do 105 mg/deň počas 3 dní, jednotlivo) je spojený buď s príznakmi ako sú únava, slabosť a/alebo hnačka, alebo so žiadnymi príznakmi. V prípadoch predávkovania nižšími dávkami ako 140 mg dávkou alebo neznámou dávkou sa u pacienta prejavili príznaky ovplyvnenia centrálného nervového systému (zmätenosť, ospalosť, somnolencia, závraty, nepokoj, agresivita, halucinácie a poruchy chôdze) a/alebo ťažkosti gastrointestinálneho pôvodu (vracanie a hnačka).

Vo veľmi extrémnom prípade predávkovania, pacient prežil perorálne užitú dávku v celkovom množstve 2000 mg memantínu s účinkami na centrálny nervový systém (kóma počas 10 dní, a neskôr diplopia a nepokoj). Pacientovi bola podaná symptomatická liečba a plazmaferéza. Pacient sa zotavil bez trvalých následkov na zdraví.

V inom prípade značného predávkovania pacient taktiež prežil a zotavil sa. Po užití 400 mg perorálnej dávky sa u pacienta prejavili príznaky ovplyvnenia centrálného nervového systému (ako je nepokoj, psychóza, zrakové halucinácie, stav pred vznikom kŕčov, ospalosť, stupor a bezvedomie).

*Liečba:* V prípade predávkovania má byť liečba symptomatická. Nie je dostupné žiadne špecifické antidotum pri intoxikácii alebo pri predávkovaní. Štandardné klinické postupy na odstránenie liečiva z tela, napr. výplach žalúdka, čierne uhlie (prerušenie možného entero- hepatálneho obehu), acidifikácia moču; nútená diuréza majú byť používané primerane.

V prípade náznakov a symptómov nadmernej celkovej stimulácie centrálného nervového systému (CNS), sa má starostlivo zväžiť symptomatická klinická liečba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká, liečivá proti demencii, iné liečivá proti demencii, ATC kód: N06DX01.

Vzrastá množstvo dôkazov o tom, že porušená funkcia glutamátergickej neurotransmisie, najmä na NMDA-receptoroch, sa podieľa na vzniku príznakov aj na progresii ochorenia u neurodegeneratívnej demencie.

Memantín je na napätí závislý, nekompetitívny antagonist NMDA receptorov strednej afinity. Zmierňuje účinky patologicky zvýšených tonických hladín glutamátu, ktoré môžu viesť k neuronálnej dysfunkcii.

*Klinické štúdie:* Pivotná monoterapeutická štúdia v populácii pacientov trpiacich Alzheimerovou chorobou stredného až ťažkého stupňa (celkové skóre mini mental state examination (MMSE) na začiatku liečby 3 – 14) zahŕňala 252 ambulantne liečených pacientov. Štúdia preukázala priaznivý účinok liečby memantínom v porovnaní s placebom po 6-tich mesiacoch (analýza pozorovaných prípadov - významnosť rozdielov pre CIBIC-plus (the clinician's interview based impression of change):  $p=0,025$ ; pre ADCS-ADLsev (Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living):  $p=0,003$ ; pre SIB (severe impairment battery):  $p=0,002$ ).

Pivotná štúdia s memantínom v monoterapii v liečbe Alzheimerovej choroby mierneho až stredného stupňa (celkové skóre MMSE na začiatku liečby 10 – 22) zahŕňala 403 pacientov. U pacientov liečených memantínom bol pozorovaný štatisticky signifikantne lepší účinok v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo, v primárnych ukazovateľoch v 24. týždni prevodom hodnôt z posledného dokumentovaného vyšetrenia (analýza LOCF): Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) a CIBIC-plus ( $p=0,004$ ). V ďalšej monoterapeutickej štúdii v liečbe Alzheimerovej choroby mierneho až stredného stupňa bolo randomizovaných celkovo 470 pacientov (celkové skóre MMSE na začiatku liečby 11-23). V prospektívne definovanej primárnej analýze nebola dosiahnutá štatistická významnosť v primárnom ukazovateli účinnosti v 24. týždni.

Meta-analýza pacientov s Alzheimerovou chorobou stredného až ťažkého stupňa (celkové skóre MMSE < 20) zo šiestich, placebom kontrolovaných, 6-mesačných klinických štúdií vo fáze III. (vrátane monoterapeutických štúdií a štúdií s pacientmi na ustálenej dávke inihibítorov acetylcholinesterázy) preukázala štatisticky signifikantný účinok v prospech liečby memantínom v kognitívnej, globálnej a funkčnej oblasti. Pri identifikovaní pacientov so súčasným zhoršením vo všetkých troch oblastiach výsledky ukázali štatisticky signifikantný účinok memantínu v prevencii zhoršenia. Až u dvojnásobného počtu pacientov na placebe v porovnaní s pacientmi na memantíne sa preukázalo zhoršenie vo všetkých troch oblastiach (21% voči 11%,  $p<0,0001$ ).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Memantín má absolútnu biodostupnosť približne 100%. T<sub>max</sub> je medzi 3 a 8 hodín. Nie sú dôkazy o tom, že by potrava ovplyvňovala absorpciu memantínu.

### Distribúcia

Denné dávky 20 mg vedú k rovnovážnym plazmatickým koncentráciám memantínu v rozmedzí od 70 do 150 ng/ml (0,5 - 1 µmol) s veľkými interindividuálnymi rozdielmi. Keď sa podávali denné dávky 5 až 30 mg, priemerný pomer cerebrospinálny likvor (CSF)/sérum bol vypočítaný na 0,52. Objem distribúcie je okolo 10 l/kg. Približne 45% memantínu sa viaže na plazmatické proteíny.

### Biotransformácia

U ľudí je asi 80% cirkulujúceho memantínového materiálu prítomného v podobe materskej látky. Hlavnými metabolitmi u ľudí sú N-3,5-dimetyl-gludantán, izomerická zmes 4- a 6- hydroxy-memantínu a 1-nitrózo-3,5-dimetyl-adamantán. Žiaden z týchto metabolitov nevykazuje NMDA-antagonistickú aktivitu. *In vitro* sa nezistil metabolizmus, katalyzovaný niektorým z cytochrómov P-450.

V štúdií s použitím perorálne podávaného <sup>14</sup>C-memantínu vymizlo priemerne 84% dávky v priebehu 20 dní, pričom viac ako 99% sa vylúčilo obličkami.

### Eliminácia

Memantín sa vylučuje monoexponenciálnym spôsobom s konečným t<sub>1/2</sub> od 60 do 100 hodín. U dobrovoľníkov s normálnymi funkciami obličiek dosahuje celkový klírens (Cl<sub>tot</sub>) množstvo do 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a časť celkového obličkového klírnsu sa dosahuje tubulárnou sekréciou.

Obličkový transport zahŕňa tiež tubulárnu reabsorpciu, pravdepodobne sprostredkovanú kationovými transportnými proteínmi. Rýchlosť obličkovej eliminácie memantínu môže byť za alkalických podmienok moču znížená, faktor zníženia sa pohybuje od 7 do 9 (pozri časť 4.4). Alkalizácia moču môže byť výsledkom drastických zmien diéty, napr. z mäsitej na vegetariánsku, alebo masívneho príjmu alkalizujúcich žalúdočných pufrov.

### Linearita

Štúdie na dobrovoľníkoch demonštrovali lineárnu farmakokinetiku v dávkovom rozpätí 10 až 40 mg.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Pri dávke memantínu 20 mg denne hladiny memantínu v CSF zodpovedajú hodnote k<sub>i</sub> (k<sub>i</sub>=inhibičná konštanta) memantínu, ktorá je 0,5 µmol v ľudskom frontálnom kortexe.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V krátkodobých štúdiách u potkanov indukoval memantín, podobne ako iné NMDA-antagonisty, neuronálnu vakuolizáciu a nekrózu (Olneyho lézie) len po dávkach, vedúcich k veľmi vysokým sérovým koncentráciám. Ataxia a iné predklinické príznaky predchádzali vakuolizácii a nekróze. Keďže takéto účinky neboli pozorované v dlhodobých štúdiách u hlodavcov ani u nehlodavcov, klinický význam týchto zistení zostáva nejasný.

V štúdiách toxicity po opakovanej dávke u hlodavcov a psov, ale nie u opíc, sa premenlivo pozorovali očné zmeny. Špecifické oftalmoskopické vyšetrenia v klinických štúdiách s memantínom však žiadne takéto zmeny neodhalili.

U hlodavcov sa pozorovala fosfolipidóza v pľúcnych makrofágoch v dôsledku nahromadenia memantínu v lyzozómoch. Tento účinok je známy aj u iných liečiv s kationovými amfifilickými vlastnosťami. Je možný vzťah medzi touto akumuláciou a vakuolizáciou pozorovanou v pľúcach. Tento účinok bol pozorovaný u hlodavcov len pri vysokých dávkach. Klinický význam týchto zistení je nejasný.

Pri štandardných vyšetreniach sa po testovaní memantínu nezistila žiadna genotoxicita. V

celoživotných štúdiách na myšiach a potkanoch sa nedokázala žiadna karcinogenita. Memantín nebol u potkanov a králikov teratogénny, dokonca ani pri dávkach toxických pre matku, a nezaznamenali sa žiadne nežiaduce účinky memantínu na fertilitu. U potkanov sa zistilo zníženie rastu plodu pri expozičných hladinách, ktoré boli identické alebo mierne vyššie ako expozičné hladiny u ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

polakrilín  
hydroxid sodný (na úpravu pH)  
monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
manitol (E 421)  
sodná soľ kroskarmelózy  
aspartám (E 951)  
koloidný oxid kremičitý  
červený oxid železitý (E 172)  
príchut' mäty [obsahujúca maltodextrín, modifikovaný škrob E 1450 (kukuričný), mäťová silica (mäta roľná)]  
stearát horečnatý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh a obsah balenia**

Memabix orodispergovateľné tablety sú balené v perforovanom blistri papier/PET/hliník/PVC/hliník/oPA.

Veľkosti balenia:

Memabix 5 mg, 15 mg, 20 mg: 7, 28, 56 orodispergovateľných tabliet

Memabix 10 mg: 7, 28, 56, 112 orodispergovateľných tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Adamed Pharma S.A.  
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów  
Poľsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Memabix 5 mg: 06/0401/13-S  
Memabix 10 mg: 06/0402/13-S  
Memabix 15 mg: 06/0403/13-S  
Memabix 20 mg: 06/0404/13-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. október 2013  
Dátum predĺženia registrácie: 29. januára 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2021