

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Memantin Mylan 10 mg/ml perorálny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pumpa: každá aktivácia pumpy uvoľní 0,5 ml roztoku, ktorý obsahuje 5 mg memantínium-chloridu, čo zodpovedá 4,16 mg memantínu.

Dávkovacia pipeta: 0,5 ml obsahuje 5 mg memantínium-chloridu, čo zodpovedá 4,16 mg memantínu.

Jeden mililiter roztoku obsahuje 10 mg memantínium-chloridu.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Jeden mililiter roztoku obsahuje 100 mg nekryštalizujúceho roztoku sorbitolu (E420), pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Roztok je číry až bezfarebný až jemne žltkastý.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých pacientov s Alzheimerovou chorobou stredného až závažného stupňa.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať lekár, skúsený v diagnostike a liečbe Alzheimerovej demencie.

#### Dávkovanie

Terapia sa má začať len vtedy, ak je opatrovník schopný pravidelne kontrolovať, ako pacient užíva liek. Diagnóza má byť stanovená podľa súčasných 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 má pre pacienta terapeutický prínos a zároveň pacient liečbu memantínom toleruje. Prerušenie liečby memantínom sa má zvážiť v prípade, keď už nebude prítomný preukázateľný terapeutický účinok 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:

(a) Balenie pumpy 5 mg/dávka:

Týždeň č. 1 (deň 1-7):

Pacient má užívať 0,5 ml roztoku (5 mg), čo zodpovedá jednej aktivácii pumpy denne počas 7 dní.

Týždeň č. 2 (deň 8-14):

Pacient má užívať 1 ml roztoku denne (10 mg), čo zodpovedá dvom aktiváciám pumpy denne počas 7 dní.

Týždeň č. 3 (deň 15-21):

Pacient má užívať 1,5 ml roztoku denne (15 mg), čo zodpovedá trom aktiváciám pumpy denne počas 7 dní.

Od týždňa č. 4 ďalej:

Pacient má užívať 2 ml roztoku denne (20 mg), čo zodpovedá štyrom aktiváciám pumpy jedenkrát denne.

(b) Dávkovacia pipeta:

Týždeň č. 1 (deň 1-7):

Pacient má užívať 0,5 ml roztoku (5 mg) denne počas 7 dní.

Týždeň č. 2 (deň 8-14):

Pacient má užívať 1 ml roztoku (10 mg) denne počas 7 dní.

Týždeň č. 3 (deň 15-21):

Pacient má užívať 1,5 ml roztoku (15 mg) denne počas 7 dní.

Od týždňa č. 4 ďalej:

Pacient má užívať 2 ml roztoku (20 mg) jedenkrát denne.

Udržiavacia dávka

Odporúčaná udržiavacia dávka je 20 mg denne.

*Starší pacienti:*

Na základe klinických štúdií je odporúčaná dávka pre pacientov nad 65 rokov 20 mg denne (2 ml roztoku, čo zodpovedá štyrom aktiváciám pumpy), ako bolo popísané vyššie.

*Porucha funkcie obličiek:*

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50-80 ml/min) sa nevyžaduje úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) má byť denná dávka 10 mg (1 ml roztoku, čo zodpovedá dvom aktiváciám pumpy). Ak je dávka dobre tolerovaná po minimálne 7 dňoch liečby, môže byť zvýšená až do 20 mg/deň podľa štandardnej titračnej schémy. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 5-29 ml/min) má byť denná dávka 10 mg (1 ml roztoku, čo zodpovedá dvom aktiváciám pumpy).

*Porucha funkcie pečene:*

U pacientov s miernym až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A a Child-Pugh B) nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov so závažnou poruchou pečene nie sú dostupné údaje o užívaní memantínu. Podanie tohto lieku sa neodporúča pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene.

*Pediatrická populácia*

Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

## Spôsob podávania

Tento liek sa má užívať perorálne (ústami), jedenkrát denne, vždy v rovnakú dennú dobu. Roztok sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Roztok nesmie byť nalievaný, pumpovaný alebo pipetovaný do úst priamo z fľaše, pumpy alebo pipety, ale má sa dávkovať na lyžicu alebo do pohára s vodou, pomocou dávkovacej pumpy alebo pipety.

Podrobný návod na prípravu a zaobchádzanie s liekom pozrite v časti 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na memantínium-chlorid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

U pacientov s epilepsiou, krčmi v anamnéze alebo predispozičnými faktormi na epilepsiu sa odporúča opatrnosť.

Súbežnému užívaniu iných N-metyl-D-aspartát (NMDA)-antagonistov ako je amantadín, ketamín alebo dextrometorfán sa má vyhýbať. Tieto látky účinkujú na ten istý receptorový systém ako memantín, preto pri ich súbežnom užívaní by mohli byť častejšie alebo výraznejšie nežiaduce liekové reakcie (najmä týkajúce sa centrálnej nervovej sústavy (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 stravovania, napr. z mäsovej na vegetariánsku stravu, alebo masívny príjem alkalizujúcich žalúdočných pufrův. Močové pH sa môže zvýšiť tiež pri stavoch renálnej tubulárnej acidózy (RTA) alebo pri závažných infekciách močového traktu bakteriálnymi kmeňmi *Proteus*.

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

*Pomocné látky:* Memantin Mylan obsahuje nekryštalizujúci roztok sorbitol (E420). Tento liek obsahuje 36 mg sorbitolu v každom 0,5 ml, čo zodpovedá 72 mg/ml.

### **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 anticholínergik môžu byť pri súbežnom užívaní NMDA-antagonistov, ako je memantín, zosilnené. Účinky barbiturátov alebo neuroleptík môžu byť znížené. Súbežné podávanie memantínu a myorelaxancií, dantrolénu alebo baklofenu, môže modifikovať ich účinky a vyžadovať úpravu dávkovania.
- Treba sa vyhnúť súbežnému užívaniu 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 aj jedna publikovaná kazuistika o možnom riziku kombinácie memantínu a fenytoínu.
- Iné liečivá, ako sú cimetidín, ranitidín, prokaínamid, chinidín, chinín a nikotín, ktoré používajú ten istý obličkový kationový transportný systém ako amantadín, môžu tiež vzájomne pôsobiť s memantínom a viesť tak k potenciálnemu riziku zvýšených plazmatických hladín.

- Ak sa memantín užíva súbežne 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, international normalized ratio) u pacientov užívajúcich súbežne warfarín. Aj keď priama súvislosť nebola potvrdená, u pacientov, ktorí sú súčasne liečení perorálnymi antikoagulanciami, sa odporúča dôkladné sledovanie protrombínového času alebo INR.

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

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

Memantín *in vitro* neinhiboval 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 klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku memantínu. 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 potenciálne riziko pre ľudí. Memantín nemá byť užívaný počas gravidity, ak to nie je úplne nevyhnutné.

##### Dojčenie:

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

##### Fertilita:

Nezaznamenali sa žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu mužov a žien.

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

Alzheimerova choroba stredného až závažného stupňa obvykle spôsobuje zhoršenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Navyše má tento liek malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, takže ambulantní pacienti majú byť upozornení, aby si dávali osobitný pozor.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách miernej až závažnej demencie, ktoré zahŕňali 1784 pacientov liečených memantíniom-chloridom a 1595 pacientov, ktorí užívali placebo, sa celkový výskyt nežiaducich reakcií pri liečbe memantíniom-chloridom nelíšil od výskytu pri placebe a nežiaduce udalosti boli obvykle miernej až strednej závažnosti. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie s vyšším výskytom v tejto liekovej skupine oproti placebovej skupine boli závraty (6,3 % oproti 5,6 %, v uvedenom poradí), bolesti hlavy (5,2 % oproti 3,9 %), zápcha (4,6 % oproti 2,6 %), ospalosť (3,4 % oproti 2,2 %) a hypertenzia (4,1 % oproti 2,8 %).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nasledujúce nežiaduce reakcie lieku v doleuvedenej tabuľke boli zozbierané z klinických štúdií s memantíniom-chloridom 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 ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda 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 súvisela s depresiou, samovražednými predstavami a suicídiom. V postmarketingovom sledovaní boli tieto udalosti hlásené u pacientov liečených týmto liekom.

#### 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 postmarketingového sledovania sú dostupné len obmedzené skúsenosti s predávkovaním.

*Symptómy:* predávkovanie pomerne veľkými dávkami (200 mg, resp, 105 mg/deň počas 3 dní) je spojené buď s príznakmi ako sú únava, slabosť a/alebo hnačka, alebo so žiadnymi príznakmi. V prípadoch predávkovania dávkami nižšími ako 140 mg alebo neznámou dávkou sa u pacienta prejavili príznaky ovplyvnenia centrálného nervového systému (zmätenosť, ospalivosť, somnolencia, vertigo, nepokoj, agresivita, halucinácie a poruchy chôdze) a/alebo ťažkosti gastrointestinálneho pôvodu (vracanie a hnačka).

V najextrémnejšom 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. Pacient perorálne užil dávku 400 mg memantínu. U pacienta sa prejavili príznaky ovplyvnenia centrálného nervového systému ako je nepokoj, psychóza, zrkové halucinácie, prokonvulzívne pôsobenie, 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 liečiv z tela, napr. výplach žalúdka, čierne uhlie (prerušenie možného entero-hepatálneho obehu), acidifikácia moču; nútená diuréza má byť používaná primerane.

V prípade prejavov a príznakov nadmernej celkovej stimulácie centrálnej nervovej sústavy (CNS), sa má zväziť opatrná symptomatická klinická liečba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká, 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 závažného stupňa (celkové skóre MMSE (Mini Mental State Examination - Folsteinov test kognitívnych funkcií) 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 pre CIBIC-plus (Clinician Interview-based Impression of Change):  $p=0,025$ ; ADCS-ADLsev (kooperatívna štúdia Alzheimerovej choroby – aktivity každodenného života):  $p=0,003$ ; 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 významne lepší účinok v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo, v primárnych koncových ukazovateľoch v 24. týždni prevodom

hodnôt z posledného dokumentovaného vyšetrenia (analýza LOCF): ADAS-cog (hodnotiaca stupnica Alzheimerovej choroby) ( $p=0,003$ ) a CIBIC-plus ( $p=0,004$ ). V ďalšej monoterapeutickej štúdií 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 inhibítorov acetylcholinesterázy) preukázala štatisticky významný účinok v prospech liečby memantínom v kognitívnej, globálnej a funkčnej oblasti. Pri identifikovaní pacientov so súčasným zhoršením vo všetkých troch oblastiach výsledky ukázali štatisticky významný 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 % oproti 11 %,  $p<0,0001$ ).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Memantín má absolútnu biodostupnosť približne 100 %.  $T_{max}$  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  $\mu$ mol) s veľkými interindividuálnymi variáciami. Keď sa podávali denné dávky 5 až 30 mg, priemerný pomer cerebrospinalný 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 cytochrómom P 450. V štúdií s použitím perorálne podávaného  $^{14}$ C-memantínu bolo zachytených priemerne 84 % dávky v priebehu 20 dní, pričom viac ako 99 % sa vylúčilo obličkami.

### Eliminácia

Memantín sa vylučuje monoexponenciálnym spôsobom s konečným  $t_{1/2}$  od 60 do 100 hodín. U dobrovoľníkov s normálnou funkciou obličiek dosahuje celkový klírens ( $Cl_{tot}$ ) 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 stravovania, napr. z mäsovej na vegetariánsku stravu, 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 cerebrospinalnom likvore (CSF) zodpovedajú hodnote  $k_i$  ( $k_i$ =inhibičná konštanta) memantínu, ktorá je 0,5  $\mu$ mol 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 prejavy 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 očné 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 skúškach 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**

sorbitan draselný E202  
sorbitol, nekryštalizujúci roztok E420  
čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

48 mesiacov  
Po prvom otvorení sa musí perorálny roztok spotrebovať do 12 týždňov.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.  
Fľaša s osadenou dávkovacou pumpou má byť umiestnená a má sa prenášať vo zvislej polohe.

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

Žltohnedé sklenené fľaše (Typ III) obsahujúce 50 ml, 100 ml alebo 10 x 50 ml roztoku so skrutkovacím uzáverom (PP) a pumpou (PP a LDPE) alebo dávkovacou pipetou (LDPE a Polystyrol). Dávkovacia pipeta má označenie s 0,5 ml odstupňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.



## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

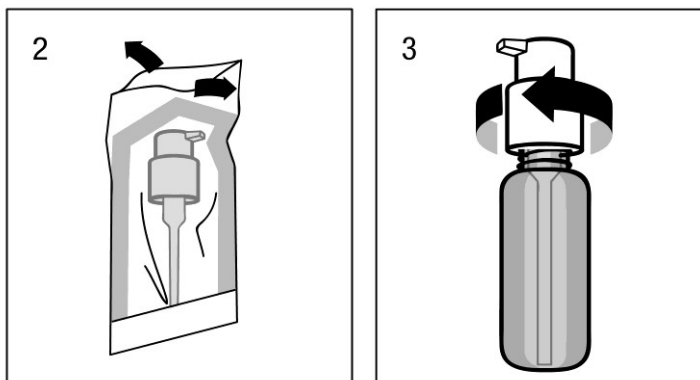
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### Návod na správne použitie pumpy

Pred prvým použitím musí byť dávkovacia pumpa naskrutkovaná na fľašu. Pri odstraňovaní uzáveru z fľaše, uzáver sa má otočiť v protismere hodinových ručičiek a úplne odskrutkovať (obr. 1).

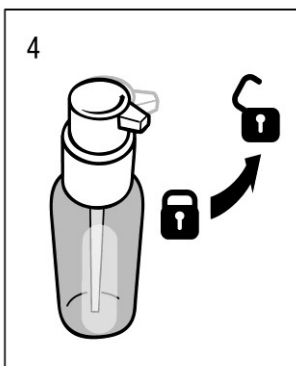
Osadenie dávkovacej pumpy na fľašu:

Dávkovacia pumpa sa má vybrať z plastového vrecúška (obr. 2) a osadiť na vrch fľaše opatrným zasunutím plastovej hadičky do fľaše. Následne je potrebné dávkovaciu pumpu pridržať na hrdle fľaše a zaskrutkovať ju v smere hodinových ručičiek, až kým nebude pevne držať (obr. 3). Dávkovacia pumpa pred plánovaným používaním sa zaskrutkuje len raz a to pred začatím používania, potom sa už nesmie viac odskrutkovať.



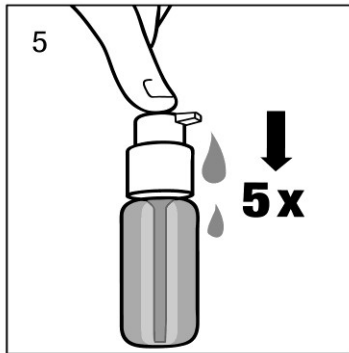
Použitie dávkovacej pumpy pri dávkovaní

Hlavica dávkovacej pumpy má dve polohy a je ľahko otáčateľná – do protismeru hodinových ručičiek (odomknutá poloha) a v smere hodinových ručičiek (uzamknutá poloha). Hlavica dávkovacej pumpy sa nemá stláčať nadol pokiaľ je v uzamknutej polohe. Roztok sa môže dávkovať len v odomknutej polohe. Pri dávkovaní je potrebné otočiť hlavicu dávkovacej pumpy v smere šípky o jednu osminu otočenia až do pocítania odporu (obr. 4). Dávkovacia pumpa je potom pripravená na použitie.

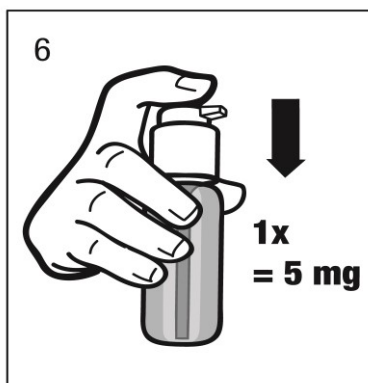


Príprava dávkovacej pumpy:

Dávkovacia pumpa pri prvom použití nebude dávkovať správne množstvo perorálneho roztoku. Preto sa musí pumpa pripraviť stláčaním hlavice dávkovacej pumpy úplne na doraz, päťkrát za sebou (obr. 5).

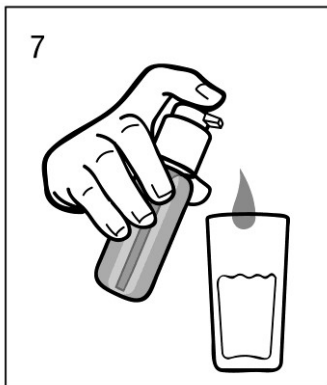


Takto dávkovaný roztok má byť odstránený. Od nasledujúceho použitia dávkovacej pumpy stlačením smerom nadol na doraz (ekvivalent jednej dávky), sa už uvoľní správna dávka roztoku (1 dávka predstavuje 0,5 ml orálneho roztoku a obsahuje približne 5 mg liečiva memantínium-chloridu; obr. 6)



Správne používanie dávkovacej pumpy:

Pri dávkovaní roztoku sa má držať pohár s trochou vody alebo lyžica pod otvorom hlavice dávkovacej pumpy a hlavica sa má pevným a rovnomerným spôsobom (nie príliš pomaly) stláčať nadol až nadoraz (obr. 7 a 8).



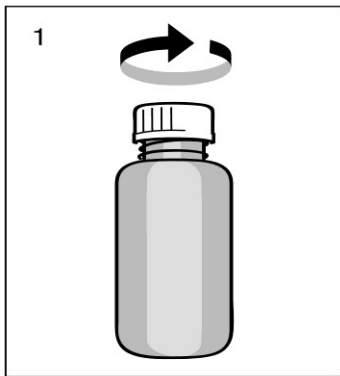
Hlavica dávkovacej pumpy sa potom môže uvoľniť a je pripravená na ďalšie stlačenie pumpy.

Dávkovacia pumpa sa môže používať len s Memantin Mylan 10 mg/ml perorálnym roztokom vo fľaši na to určenej a nie s inými látkami alebo nádobami. Ak pumpa nefunguje ako popisuje návod, pacient sa má poradiť so svojim lekárom alebo lekárnikom. Po ukončení dávkovania je potrebné dávkovaciu pumpu uzamknúť.

### **Pokyny pre správne použitie dávkovacej pipety**

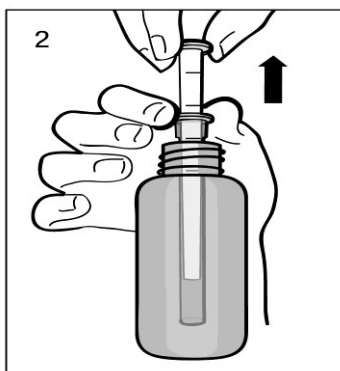
#### **Obr.1**

Otočením proti smeru hodinových ručičiek odstráňte z fľaše vrchnák.



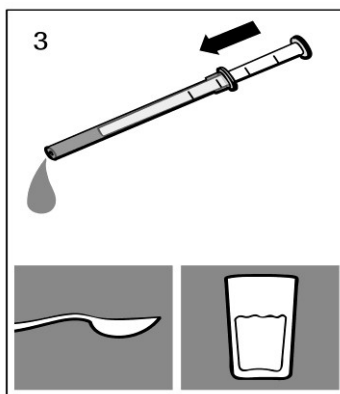
**Obr.2**

Vložte pipetu do fľaše. Pridržaním spodného krúžku potiahnite horný krúžok až po značku, ktorá uvádza množstvo mililitrov alebo miligramov, ktoré potrebujete nadávkať.



**Obr.3**

Pridržaním spodného krúžku vyberte celú pipetu z fľaše. Roztok sa nesmie pipetovať priamo z fľaše do úst, má byť dávkovaný pipetou na lyžičku alebo do pohára vody.



## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Írsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

06/0425/13-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. októbra 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. júna 2018

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2023