**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Memantine Orion 10 mg apvalkotās tabletes

Memantine Orion 20 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra 10 mg apvalkotā tablete satur 10 mg memantīna hidrohlorīda (*memantini hydrochloridum*), kas atbilst 8,31 mg memantīna.

Katra 20 mg apvalkotā tablete satur 20 mg memantīna hidrohlorīda (*memantini hydrochloridum*), kas atbilst 16,62 mg memantīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete.

10 mg apvalkotās tabletes ir baltas līdz pelēkbaltas, ovālas formas, apmēram 13,0 x 5,5 mm, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar slīpām malām, iespiedumu ‘10’ vienā pusē un dalījuma līniju otrā pusē. Tableti var sadalīt vienādās devās.

20 mg apvalkotās tabletes ir gaiši sarkanas līdz pēlēcīgi sarkanas, ovālas formas, apmēram 15,3 x 6,2 mm, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar slīpām malām, iespiedumu ‘20’ vienā pusē un gludu otru pusi.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Vidēji smagas līdz smagas Alcheimera slimības pieaugušu pacientu ārstēšanai.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšanu jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze Alcheimera demences diagnozes noteikšanā un ārstēšanā.

Devas

Terapiju jāsāk tikai tādā gadījumā, ja ir pieejams aprūpētājs, kurš regulāri uzraudzīs, kā pacients lieto šīs zāles. Diagnoze jāuzstāda atbilstoši pašreizējām vadlīnijām. Memantīna panesamība un devas regulāri jāpārbauda, vēlams triju mēnešu laikā pēc ārstēšanas sākšanas. Pēc tam klīniskais guvums no memantīna un terapijas panesamība regulāri jāpārbauda saskaņā ar spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām. Balstterapiju var turpināt tik ilgi, kamēr ir pozitīvs terapeitiskais guvums un pacientam nav memantīna terapijas nepanesības. Memantīna lietošanas pārtraukšanu var apsvērt, kad vairs nav terapeitiskās iedarbības pazīmju, vai ja pacients nepanes ārstēšanu.

*Pieaugušie:*

*Devas titrēšana*

Maksimālā dienas deva ir 20 mg dienā. Lai samazinātu nevēlamo blakusparādību risku, uzturošo devu sasniedz, titrējot un palielinot devu par 5 mg nedēļā pirmo 3 nedēļu laikā, kā norādīts turpmāk. Titrēšanai pieejami citi zāļu stiprumi.

*1. nedēļa (1.-7. diena)*

Pacientam jālieto puse 10 mg apvalkotās tabletes (5 mg) dienā 7 dienas.

*2. nedēļa (8.-14. diena)*

Pacientam jālieto viena 10 mg apvalkotā tablete (10 mg) dienā 7 dienas.

*3. nedēļa (15.-21. diena)*

Pacientam jālieto pusotra 10 mg apvalkotā tablete (15 mg) dienā 7 dienas.

*Sākot ar 4. nedēļu*

Pacientam jālieto divas 10 mg apvalkotās tabletes (20 mg) vai viena 20 mg apvalkotā tablete dienā.

*Uzturošā deva*

Ieteicamā uzturošā deva ir 20 mg dienā.

***Īpašas pacientu grupas***

*Gados vecāki pacienti*

Pamatojoties uz klīniskiem pētījumiem, pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, ieteicamā deva ir 20 mg dienā (divas 10 mg apvalkotās tabletes vai viena 20 mg apvalkotā tablete dienā) kā norādīts iepriekš.

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nedaudz pavājinātu nieru darbību (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min) nav nepieciešama devas pielāgošana. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30‑49 ml/min) dienas deva ir 10 mg dienā. Ja pirmajās 7 ārstēšanas dienās zāles tiek labi panestas, devu var palielināt līdz 20 mg/dienā saskaņā ar parasto devas titrēšanas shēmu. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 5-29 ml/min) dienas deva ir 10 mg dienā.

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh A un Child-Pugh B) devas pielāgošana nav nepieciešama. Nav datu par memantīna lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Memantine Orion nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

*Pediatriskā populācija*

Memantine Orion nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošumu un efektivitāti.

Lietošanas veids

Memantine Orion jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā, un to katru dienu vajadzētu lietot vienā un tajā pašā laikā. Apvalkotās tabletes var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Zāles ieteicams lietot uzmanīgi pacientiem ar epilepsiju, kā arī tiem pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijušas krampju lēkmes vai kuriem ir riska faktori epilepsijas attīstībai.

Jāizvairās no vienlaicīgas N-metil-D-aspartāta (NMDA) antagonistu, piemēram, amantadīna, ketamīna vai dekstrometorfāna lietošanas. Šie savienojumi iedarbojas uz to pašu receptoru sistēmu kā memantīns, un tāpēc nelabvēlīgas blakusparādības (galvenokārt saistībā ar centrālo nervu sistēmu – CNS) var būt biežāk sastopamas un spilgtāk izteiktas (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Daži faktori, kas var paaugstināt urīna pH (skatīt 5.2. apakšpunktu “Eliminācija”), var radīt nepieciešamību rūpīgai pacienta novērošanai. Šie faktori ietver krasas diētas izmaiņas, piem., pāreju no diētas, kas satur gaļu uz veģetāro diētu, vai arī sārmainu dzērienu lietošanu lielos daudzumos. Vēl bez tam urīna pH var paaugstināt arī nieru tubulārā acidoze (NTA) vai *Proteus bacteria* izraisīta smaga urīnceļu infekcija.

No lielākās daļas klīnisko pētījumu izslēdza pacientus ar nesenu miokarda infarktu, nekompensētu sastrēguma sirds mazspēju (NYHA III-IV) vai nekontrolējamu hipertensiju. Tā rezultātā pieejamās informācijas daudzums ir ierobežots, un šādi pacienti ir rūpīgi jānovēro.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Memantīna farmakoloģiskais efekts un darbības mehānisms var izraisīt šādu mijiedarbību:

* Darbības veids liek domāt, ka L-dopas, dopamīnerģisku agonistu un antiholīnerģisku līdzekļu iedarbību var paaugstināt vienlaicīga NMDA antagonistu, piemēram, memantīna, lietošana. Barbiturātu un neiroleptisko līdzekļu iedarbība var būt samazināta. Vienlaicīga memantīna un spazmolītisku līdzekļu, dantrolēna vai baklofēna, ievadīšana var izmainīt to iedarbību, un var būt nepieciešama devu pielāgošana.
* Jāizvairās no vienlaicīgas memantīna un amantadīna lietošanas farmakotoksiskas psihozes riska dēļ. Abi savienojumi ir ķīmiski radniecīgi NMDA antagonisti. Tas pats attiecas uz ketamīnu un dekstrometorfānu (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Ir arī viens publicēts ziņojums par iespējamu risku, kombinējot memantīnu un fenitoīnu.
* Citas aktīvās vielas, piemēram, cimetidīns, ranitidīns, prokaīnamīds, hinidīns, hinīns un nikotīns, kas izmanto to pašu renālo katjonu transporta sistēmu kā amantadīns, iespējams, arī var mijiedarboties ar memantīnu un izraisīt paaugstināta līmeņa plazmā risku.
* Ievadot memantīnu vienlaicīgi ar hidrohlortiazīdu (HCT) vai jebkurā kombinācijā ar HCT, pastāv iespēja, ka HCT līmenis serumā var samazināties.
* Pēc ieviešanas tirgū ir ziņots par atsevišķiem gadījumiem ar paaugstinātu starptautisko normalizēto attiecību (INR) pacientiem, kuri vienlaicīgi tika ārstēti ar varfarīnu. Lai gan cēloņsakarība nav noteikta, pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar perorālajiem antikoagulantiem, ir ieteicams stingri kontrolēt protrombīna laiku vai INR.

Vienreizējas devas farmakokinētikas pētījumos (FK) jauniem veseliem subjektiem netika konstatēta nozīmīga mijiedarbība starp memantīna aktīvo vielu un gliburīda/metformīna vai donepezila aktīvajām vielām.

Klīniskā pētījumā jauniem veseliem subjektiem netika novērots, ka memantīns būtiski ietekmētu galantamīna farmakokinētiku.

*In vitro* memantīns neinhibēja CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavīnu saturošu monoksigenāzi, epoksīdu hidrolāzi vai sulfatāciju.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Nav pieejami vai ir ierobežots daudzums datu par memantīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem norādīja uz iespējamu augļa intrauterīnās augšanas samazināšanos pie iedarbības līmeņa, kas ir identisks vai nedaudz pārsniedz to, ko lieto cilvēkiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Memantīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav nepārprotamu indikāciju tā lietošanas nepieciešamībai.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai memantīns izdalās ar mātes pienu cilvēkiem, bet, ņemot vērā vielas lipofilitāti, tas, iespējams, notiek. Sievietes, kuras lieto memantīnu, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Memantīnam netika konstatēta nevēlama reakcija uz vīriešu un sieviešu fertilitāti..

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Vidēji smaga līdz smaga Alcheimera slimība parasti pati par sevi pasliktina spēju vadīt transportlīdzekļus un ierobežo spēju apkalpot iekārtas. Memantīnam turklāt piemīt neliela līdz vidēji stipra ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tādēļ ambulatorie pacienti jābrīdina, lai viņi būtu īpaši uzmanīgi.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos par vieglu līdz smagu demenci, kuros bija iekļauti 1784 pacienti, kurus ārstēja ar memantīnu, un 1595 pacienti, kurus ārstēja ar placebo, kopējā blakusparādību attiecība neatšķīrās no tās, ko ieguva, terapijā lietojot placebo; blakusparādības parasti bija vieglas vai vidēji smagas. Visbiežāk novērotās blakusparādības ar augstāku sastopamību memantīna grupā nekā placebo grupā bija galvas reiboņi (attiecīgi 6,3% pret 5,6%), galvassāpes (5,2% pret 3,9%), aizcietējumi (4,6% pret 2,6%), miegainība (3,4% pret 2,2%) un hipertensija (4,1% pret 2,8%).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Tabulā ir uzskaitītas sekojošas nevēlamas blakusparādības, kuras apkopotas no visiem pētījumiem, lietojot memantīnu, un kopš tā ieviešanas tirgū.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju, izmantojot turpmāk minēto biežuma iedalījumu: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži, (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

|  |
| --- |
| **Infekcijas un infestācijas** |
| Retāk | Sēnīšu infekcijas |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** |
| Bieži | Paaugstināta jutība pret zālēm |
| **Psihiskie traucējumi** |
| Bieži | Miegainība |
| Retāk | Apjukums, halucinācijas1 |
| Nav zināmi | Psihotiskas reakcijas2 |
| **Nervu sistēmas traucējumi** |
| Bieži | Reibonis, līdzsvara traucējumi |
| Retāk | Gaitas traucējumi |
| Ļoti reti | Krampji |
| **Sirds funkcijas traucējumi** |
| Retāk | Sirds mazspēja |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** |
| Bieži | Hipertensija |
| Retāk | Venoza tromboze/tromboembolija |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** |
| Bieži | Aizdusa |
| **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** |
| Bieži | Aizcietējumi |
| Retāk | Vemšana |
| Nav zināmi | Pankreatīts2 |
| **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi** |
| Bieži | Paaugstināts aknu funkcionālais tests |
| Nav zināmi | Hepatīts |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** |
| Bieži | Galvassāpes |
| Retāk | Nespēks |

1 Halucinācijas galvenokārt novērotas pacientiem ar smagu Alcheimera slimību.

2 Pēc ieviešanas tirgū ir ziņots par atsevišķiem gadījumiem.

Alcheimera slimība ir saistīta ar depresiju, tieksmi uz pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem. Pēc ieviešanas tirgū ir ziņots par atsevišķiem šādiem gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar memantīnu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv).

**4.9. Pārdozēšana**

Klīniskajos pētījumos pēc zāļu ieviešanas tirgū iegūtie dati par pārdozēšanas gadījumiem ir ierobežoti.

Simptomi

Relatīvi liela pārdozēšana (200 mg un 105 mg/dienā attiecīgi 3 dienas) tika saistīta vai nu vienīgi ar nogurumu, vājumu un/vai caureju vai bez simptomiem. Pārdozēšanas gadījumos ar devu mazāku par 140 mg vai nezināmu devu pacientiem parādījās centrālās nervu sistēmas simptomi (apjukums, miegainums, miegainība, reibonis, uzbudinājums, agresija, halucinācijas un gaitas traucējumi) un/vai gastrointestināli simptomi (vemšana un caureja).

Visnopietnākajā pārdozēšanas gadījumā pacients izdzīvoja pēc iekšķīgas 2000 mg memantīna lietošanas, bet radās centrālās nervu sistēmas traucējumi (10 dienu koma, vēlāk diplopija un uzbudinājums). Pacients saņēma simptomātisku ārstēšanu un plazmaferēzi. Pacients atveseļojās bez paliekošām sekām.

Arī citā nopietnā pārdozēšanas gadījumā pacients izdzīvoja un atveseļojās. Pacients iekšķīgi bija lietojis 400 mg memantīna. Pacientam novēroja tādus centrālās nervu sistēmas simptomus kā nemieru, psihozi, redzes halucinācijas, noslieci uz konvulsijām, miegainību, stuporu un bezsamaņu.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā ārstēšanai jābūt simptomātiskai. Nav pieejams specifisks antidots intoksikācijas vai pārdozēšanas gadījumā. Atbilstoši jāveic standarta klīniskās procedūras aktīvās vielas izvadīšanai, piemēram, kuņģa skalošana, aktīvās ogles ievadīšana (iespējamās enterohepatiskās recirkulācijas pārtraukšana), urīna acidifikācija, forsēta diurēze.

Ja pazīmes un simptomi liecina par vispārēju centrālās nervu sistēmas (CNS) uzbudinājumu, jāapsver rūpīga klīnisko simptomu ārstēšana.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Psihoanaleptiski līdzekļi; Citas zāles demences ārstēšanai, ATĶ kods: N06DX01.

Ir palielinājies pierādījumu skaits par to, ka glutamāterģiskās neirotransmisijas disfunkcija, īpaši pie NMDA receptoriem, veicina gan simptomu izpausmi, gan slimības attīstību neirodeģeneratīvās demences gadījumā.

Memantīns ir voltāžatkarīgs, nekonkurējošs NMDA receptoru antagonists ar vidēju optimitāti. Tas modulē glutamāta izraisīto patoloģiski paaugstināto tonizējošo līmeni, kas var izraisīt neironu disfunkciju.

Klīniskie pētījumi

Galvenais monoterapijas pētījums ar vidēji smagas līdz smagas Alcheimera slimības pacientu populāciju (īsajā garīgā stāvokļa skrīningā (MMSE) kopējais punktu skaits pie bāzes līnijas 3-14) ietvēra 252 ambulatoros pacientus. Pētījums parādīja labvēlīgu memantīna terapijas iedarbību, salīdzinot ar placebo, pēc 6 mēnešiem (novēroto gadījumu analīzes veiktas, klīnicista intervijā noskaidrojot pārmaiņu radīto iespaidu (CIBIC-plus): p=0,025; novērtējums, izmantojot Alcheimera slimības kooperatīvās izpētes metodes, – ikdienas dzīves aktivitātēs (ADCS-ADLsev): p=0,003; izpētes testu rādītājs smagu traucējumu gadījumā (SIB): p=0,002).

Galvenais pētījums par memantīna monoterapiju vieglas līdz vidēji smagas Alcheimera slimības ārstēšanā (MMSE kopējais punktu skaits pie bāzes līnijas 10-22) ietvēra 403 pacientus. Ar memantīnu ārstētie pacienti parādīja statistiski nozīmīgi labāku efektu nekā ar placebo ārstētie pacienti šādos primārajos rādītājos: Alcheimera slimības novērtējuma skala (ADAS-cog (p=0,003) un CIBIC-plus (p=0,004) 24. nedēļā, mainīgos izmeklēšanas rādītājus aizvietojot ar pēdējā novērojumā iegūtajiem (LOCF). Citā monoterapijas pētījumā, ko veica pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu Alcheimera slimību, tika nejauši izvēlēti pavisam 470 pacienti (MMSE kopējais punktu skaits pie bāzes līnijas 11-23). Iepriekš definētajā primārajā analīzē primārās efektivitātes rezultāti 24. nedēļā statistisku nozīmību nesasniedza.

Pacientu ar vidēji smagu līdz smagu Alcheimera slimību (MMSE kopējais punktu skaits pie bāzes līnijas zemāks par 20) datu metaanalīze no sestās III fāzes stadijas, placebo kontrolētos, 6 mēnešus ilgos klīniskos pētījumos (ietverot monoterapijas pētījumus un pētījumus ar pacientiem, kuri saņēma pastāvīgu acetilholīnesterāzes inhibitoru devu) liecināja, ka radusies statistiski nozīmīga iedarbība par labu ārstēšanai ar memantīnu kognitīvajā, vispārējā un funkcionālajā jomā. Kad tika identificēti pacienti, kuru stāvoklis vienlaikus pasliktinājās visās trijās jomās, iegūtie rezultāti liecināja par statistiski nozīmīgu memantīna efektivitāti klīniskas pasliktināšanās novēršanā, jo pasliktināšanos visās trijās jomās uzrādīja divas reizes vairāk ar placebo ārstētu pacientu nekā ar memantīnu ārstētu pacientu (21% pret 11%, p<0,0001).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Memantīnam piemīt gandrīz 100% absolūta biopieejamība. Tmax ir no 3 līdz 8 stundām. Nav pierādījumu par ēdiena ietekmi uz memantīna absorbciju.

Izkliede

Dienas deva 20 mg uzrādīja vienmērīgu memantīna koncentrāciju plazmā robežās no 70 līdz 150 ng/ml (0,5-1 μmol) ar plašām variācijām starp indivīdiem. Ja ievadīja dienas devu no 5 līdz 30 mg, vidējā aprēķinātā cerebrospinālā šķidruma (CSŠ)/seruma attiecība bija 0,52. Izplatīšanās tilpums ir apmēram 10 l/kg. Aptuveni 45% memantīna saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Cilvēkiem apmēram 80% no cirkulējošā saistītā memantīna ir neizmainītā veidā. Galvenie metabolīti cilvēkiem ir N-3,5-dimetil-gludantāns, t.i., 4- un 6- hidroksimemantīna izomēru maisījums un 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantāns. Neviens no šiem metabolītiem neuzrāda NMDA antagonistu aktivitāti. *In vitro* netika noteikts citohroma P 450 katalizēts metabolisms.

Pētījumos ar perorāli ievadītu 14C-memantīnu, vidēji 84% no devas izdalījās 20 dienu laikā, vairāk nekā 99% izdalījās caur nierēm.

Eliminācija

Memantīns izdalās monoeksponenciāli ar eliminācijas pusperiodu t1/2 60 līdz 100 stundu laikā. Brīvprātīgajiem ar normālu nieru darbību kopējais klīrenss (Cltot) bija 170 ml/min/1,73 m2, un daļa no kopējā nieru klīrensa tika sasniegta ar tubulāro sekrēciju.

Izdalīšanās caur nierēm ietver arī tubulāro reabsorbciju, kur kā starpnieks, iespējams, ir proteīns – katjonu pārnesējs. Memantīna renālās izdalīšanās ātrumu var samazināt, mainot urīna pH no 7 uz 9 (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šādas pārmaiņas var izraisīt krasas diētas izmaiņas, piem., pāreja no diētas, kas satur gaļu, uz veģetāro diētu, vai arī sārmainu dzērienu lietošana lielos daudzumos.

Linearitāte

Pētījumi ar brīvprātīgajiem parādīja lineāru farmakokinētiku devu režīmā no 10 līdz 40 mg.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Lietojot memantīna devu 20 mg dienā, memantīna līmenis CSŠ sakrīt ar ki vērtību (ki = inhibēšanas konstante), kas ir 0,5 μmol cilvēka smadzeņu garozā.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Īslaicīgos pētījumos ar žurkām, memantīns, līdzīgi citiem NMDA antagonistiem, inducē vakuolu veidošanos neironos un nekrozi (*Olney* bojājumi) tikai pēc devām, kas izraisa ļoti augstu maksimālo koncentrāciju serumā. Pirms vakuolu veidošanās un nekrozes parādās ataksija un citas klīniskas pazīmes. Šādu iedarbību nenovēroja ilglaicīgos pētījumos ne ar grauzējiem, ne citiem dzīvniekiem, tāpēc nav zināms, cik šie atklājumi ir klīniski nozīmīgi.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos novēroja nepastāvīgas redzes izmaiņas grauzējiem un suņiem, bet pērtiķiem nenovēroja. Speciālas oftalmoskopiskas pārbaudes klīniskos pētījumos ar memantīnu neatklāja nekādas redzes izmaiņas.

Memantīna uzkrāšanās lizosomās grauzējiem izraisīja fosfolipidozi plaušu makrofāgos. Ir zināms, ka šāda iedarbība piemīt citām aktīvām vielām ar katjon-amfifilām īpašībām. Iespējams, ka pastāv saistība starp šo uzkrāšanos un plaušās novēroto vakuolu veidošanos. Grauzējiem šādu iedarbību novēroja tikai pie augstām devām. Nav zināms, cik šie atklājumi ir klīniski nozīmīgi.

Pēc memantīna testēšanas standarta apstākļos nenovēroja genotoksicitāti. Nav pierādījumu par kancerogenitāti pelēm un žurkām, veicot pētījumus visā to dzīves laikā. Memantīns nav teratogēns žurkām un trušiem, pat pie mātītei toksiskām devām; neatklāja memantīna nelabvēlīgu iedarbību uz fertilitāti. Žurkām tika novērota augļa augšanas samazināšanās pie identiskas vai nedaudz augstākas nekā cilvēkiem ieteiktās memantīna devas.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

* 1. **Palīgvielu saraksts**

*Tabletes kodols:*

Mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons (B tips)

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Talks

Magnija stearāts

*Tabletes apvalks:*

Hipromeloze

Makrogols 400

Titāna dioksīds (E 171)

*Papildu 20 mg apvalkotām tabletēm:*

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Caurspīdīgs PVH/PVDH/Al-Al blisteris, kartona kastītē pa 28, 30, 50, 56, 98 vai 100 tabletēm.

ABPE pudelēs pa 100 vai 150 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Somija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Memantine Orion 10 mg: 13-0071

Memantine Orion 20 mg: 13-0072

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013. gada 4. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

05/2018