**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Memantine Grindeks 10 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Viena apvalkotā tablete satur 10 mg memantīna hidrohlorīda (*memantini hydrochloridum)*, kas atbilst 8,3 mg memantīna.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Viena apvalkotā tablete satur 166,44 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete (tablete).

Baltas vai gandrīz baltas, abpusēji izliektas, iegarenas tabletes ar noapaļotiem galiem, ieliektas vidū un ar dalījuma līniju abās pusēs. Tabletes izmērs: garums aptuveni 12,7 mm, augstums 3,7 mm.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Vidēji smaga un smaga Alcheimera slimība.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi Alcheimera demences diagnostikā un ārstēšanā.

Ārstēšana jāsāk tikai tad, ja ir pieejams aprūpes speciālists, kas regulāri uzraudzīs, vai pacients lieto zāles. Diagnoze jānosaka atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām.

Memantīna panesamība un deva regulāri jāizvērtē, vēlams trīs mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas. Pēc tam memantīna klīniskā iedarbība un pacienta terapijas panesamība regulāri jāizvērtē atbilstoši spēkā esošajām klīniskām vadlīnijām. Uzturošo terapiju var turpināt, kamēr vērojams terapeitisks ieguvums un pacientam ir memantīna terapijas panesamība. Memantīna lietošanas pārtraukšana jāapsver, kad vairs nav vērojama terapeitiska iedarbība vai ja pacients slikti panes terapiju ar memantīnu.

Devas

*Pieaugušie*

*Devas titrēšana*

Maksimālā dienas deva ir 20 mg dienā. Lai mazinātu nevēlamu blakusparādību risku, uzturošo devu sasniedz, palielinot devu pa 5 mg nedēļā pirmajās 3 nedēļās šādi:

**1. tabula Devas pielāgošana**

|  |  |
| --- | --- |
| **Nedēļas (dienas)** | **Deva** |
| 1. nedēļa (1. - 7. diena) | Puse 10 mg apvalkotās tabletes (5 mg) dienā 7 dienas. |
| 2. nedēļa (8. - 14. diena) | Viena 10 mg apvalkotā tablete (10 mg) dienā 7 dienas. |
| 3. nedēļa (15. - 21. diena) | Pusotra 10 mg apvalkotā tablete (15 mg) dienā 7 dienas. |
| Sākot ar 4. nedēļu | Divas 10 mg apvalkotās tabletes (20 mg) dienā. |

*Uzturošā deva*

Ieteicamā uzturošā deva ir 20 mg dienā.

*Gados vecāki pacienti*

Ņemot vērā klīnisko pētījumu datus, ieteicamā deva par 65 gadiem vecākiem pacientiem ir 20 mg dienā (divas 10 mg apvalkotās tabletes vienu reizi dienā), kā aprakstīts iepriekš.

*Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 50 – 80 ml/min) deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 - 49 ml/min) dienas devai jābūt 10 mg. Ja pēc vismaz 7 dienu ārstēšanas panesamība ir laba, devu var palielināt līdz 20 mg dienā atbilstoši standarta titrēšanas shēmai. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 5 - 29 ml/min) dienas devai jābūt 10 mg.

*Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh A un Child-Pugh B) deva nav jāpielāgo. Nav datu par memantīna lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Memantine Grindeks lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

*Pediatriskā populācija*

Memantīns nav ieteicams bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav datu par tā lietošanas drošumu un efektivitāti.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Memantine Grindeks jālieto reizi dienā, katru dienu vienā un tai pašā laikā. Apvalkotās tabletes var lietot kopā ar uzturu vai atsevišķi.

**4.3. Kontrindikācijas**

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

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Piesardzību ieteicams ievērot pacientiem ar epilepsiju, pacientiem, kuriem anamnēzē ir krampji vai pacientiem ar faktoriem, kas rada noslieci uz epilepsiju.

Jāvairās no vienlaicīgas N-metil-D-aspartāta (NMDA)-antagonistu, piemēram, amantadīna, ketamīna vai dekstrometorfāna, lietošanas. Šīs vielas iedarbojas uz to pašu receptoru sistēmu kā memantīns, tāpēc iespējamas biežākas vai izteiktākas nevēlamās blakusparādības (galvenokārt saistītas ar centrālo nervu sistēmu (CNS)) (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Daži faktori, kas var paaugstināt urīna pH (skatīt 5.2. apakšpunktā *Eliminācija*), var radīt nepieciešamību rūpīgi novērot pacientu. Šie faktori ietver krasas diētas izmaiņas, piemēram, pāreju no diētas, kas satur gaļu, uz veģetāru diētu, vai arī sārmainu dzērienu lietošanu lielā daudzumā. Urīna pH var paaugstināt arī nieru tubulārā acidoze (NTA) vai *Proteus* baktērijas izraisīta smaga urīnceļu infekcija.

No vairuma klīnisko pētījumu izslēdza pacientus ar nesenu miokarda infarktu, nekompensētu sastrēguma sirds mazspēju (NYHA III-IV) vai nekontrolētu hipertensiju. Tādējādi pieejams maz datu, un šādi pacienti ir rūpīgi jānovēro.

Memantine Grindeks tabletes satur laktozi (monohidrāta veidā). Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

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

Memantīna farmakoloģiskās iedarbības un darbības mehānisma dēļ iespējama šāda mijiedarbība:

* Darbības mehānisms norāda, ka L-dopas, dopamīnerģisko agonistu un antiholīnerģisku līdzekļu iedarbību var pastiprināt vienlaicīga NMDA antagonistu, piemēram, memantīna, lietošana. Barbiturātu un neiroleptisko līdzekļu iedarbība var būt pavājināta. Vienlaicīga memantīna un spazmolītisku līdzekļu, dantrolēna vai baklofēna, lietošana var mainīt to iedarbību, un var būt jāpielāgo deva.
* Farmakotoksiskas psihozes riska dēļ jāizvairās vienlaikus lietot memantīnu un amantadīnu. Abi savienojumi ir ķīmiski radniecīgi NMDA antagonisti. Tas pats attiecas uz ketamīnu un dekstrometorfānu (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Publicēts viens ziņojums par iespējamu risku, arī 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 risku plazmā.
* Lietojot memantīnu vienlaikus ar HCT vai jebkurā kombinācijā ar HCT, pastāv iespēja, ka hidrohlortiazīda (HCT) līmenis serumā var pazemināties.
* Pēc ieviešanas tirgū ir ziņots par atsevišķiem gadījumiem ar palielinātu starptautisko standartizēto koeficientu (INR) pacientiem, kuri vienlaicīgi tika ārstēti ar varfarīnu. Lai gan cēloņsakarība nav noteikta, pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar perorālajiem antikoagulantiem, ieteicams stingri kontrolēt protrombīna laiku vai INR.

Vienreizējas devas farmakokinētikas pētījumos jaunām, veselām pētāmām personām netika konstatēta nozīmīga mijiedarbība starp memantīna aktīvo vielu un gliburīda/metformīna vai donepezila aktīvajām vielām.

Klīniskā pētījumā jaunām, veselām pētāmām personām netika novērots, ka memantīns būtiski ietekmētu galantamīna farmakokinētiku.

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

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

Grūtniecība

Klīniski dati par memantīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem norādīja uz iespējamu augļa intrauterīnās augšanas samazināšanos pie iedarbības līmeņa, kas ir identisks vai nedaudz pārsniedz to, kāds tiek sasniegts cilvēkiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Memantīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Barošana ar krūti

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

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

Vidēji smaga vai smaga Alcheimera slimība parasti pati par sevi pasliktina spēju vadīt transportlīdzekļus un ierobežo spēju apkalpot mehānismus. Turklāt Memantine Grindeks maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tādēļ ambulatorie pacienti jābrīdina, lai viņi būtu īpaši uzmanīgi.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Klīniskajos pētījumos par vieglu līdz smagu demenci, kuros bija iekļauti 1784 pacienti, kurus ārstēja ar memantīnu, un 1595 pacienti, kurus ārstēja ar placebo, vispārējā nevēlamo blakusparādību sastopamība memantīna lietošanas gadījumā neatšķīrās no tās, ko konstatēja, terapijā lietojot placebo; nevēlamās blakusparādības parasti bija vieglas vai vidēji smagas. Biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ar lielāku sastopamību memantīna grupā nekā placebo grupā bija reibonis (attiecīgi 6,3%, salīdzinot ar 5,6%), galvassāpes (5,2%, salīdzinot ar 3,9%), aizcietējums (4,6%, salīdzinot ar 2,6%), miegainība (3,4%, salīdzinot ar 2,2%) un hipertensija (4,1%, salīdzinot ar 2,8%).

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klases datu bāzei un biežumam šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (no ≥1/100 līdz < 1/10), retāk (no ≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (no ≥1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**2. tabula Nevēlamās blakusparādības no klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas uzraudzības**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmu klase** | **Biežums** | **Nevēlamas blakusparādības** |
| Infekcijas un infestācijas | Retāk | Sēnīšu infekcijas  |
| Imūnās sistēmas traucējumi | Bieži | Paaugstināta jutība pret zālēm |
| Psihiskie traucējumi | Bieži | Miegainība |
| Retāk | Apjukums, halucinācijas1 |
| Nav zināms | 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/trombembolija |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | Bieži | Aizdusa |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Bieži | Aizcietējums |
| Retāk | Vemšana |
| Nav zināms | Pankreatīts2 |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | Bieži | Paaugstināti aknu funkcionālo testu rezultāti |
| Nav zināms | Hepatīts |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Bieži | Galvassāpes |
| Retāk | Nogurums |

1 Halucinācijas galvenokārt novērotas pacientiem ar smagu Alcheimera slimību.

2 Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par atsevišķiem gadījumiem.

Alcheimera slimība ir saistīta ar depresiju, tieksmi uz pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem. Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par 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

**4.9. Pārdozēšana**

Pieredze par memantīna pārdozēšanu ir ierobežota.

*Simptomi*

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

Visnopietnākajā pārdozēšanas gadījumā pacients izdzīvoja pēc iekšķīgas 2000 mg memantīna lietošanas, bet radās CNS traucējumi (10 dienu koma, vēlāk diplopija un uzbudinājums). Pacientam veica simptomātisku ārstēšanu un plazmaferēzi, un pacients izveseļojās bez paliekošām sekām.

Arī citā nopietnā pārdozēšanas gadījumā pacients izdzīvoja un izveseļojās pēc iekšķīgas 400 mg memantīna lietošanas. Pacientam novēroja tādus CNS simptomus kā nemieru, psihozi, redzes halucinācijas, noslieci uz krampjiem, miegainību, stuporu un bezsamaņu.

*Ārstēšana*

Ārstēšanai jābūt simptomātiskai. Specifisks antidots nav pieejams. Pēc vajadzības jāveic standarta klīniskās procedūras aktīvās vielas izvadīšanai, piemēram, kuņģa skalošana, aktīvās ogles ievadīšana (iespējamās enterohepatiskās recirkulācijas pārtraukšana), urīna paskābināšana, forsēta diurēze.

Ja pazīmes un simptomi liecina par vispārēju CNS pārkairinājumu, jāapsver rūpīga klīnisko simptomu ārstēšana.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: 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 spriegumatkarīgs, nekonkurējošs NMDA receptoru antagonists ar vidēju afinitāti. Tas modulē glutamāta izraisīto patoloģiski paaugstināto tonizējošo līmeni, kas var izraisīt neironu disfunkciju.

Klīniskie pētījumi

Pivotālais monoterapijas pētījums ar vidēji smagas vai smagas Alcheimera slimības pacientu populāciju (īsajā garīgā stāvokļa skrīningā (MMSE) kopējais punktu skaits sākotnēji 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).

Pivotālais pētījums par memantīna monoterapiju vieglas vai vidēji smagas Alcheimera slimības ārstēšanā (MMSE kopējais punktu skaits sākotnēji 10 – 22) ietvēra 403 pacientus. Ar memantīnu ārstētiem pacientiem bija statistiski nozīmīgi labāka iedarbība nekā ar placebo ārstētiem pacientiem attiecībā uz šādiem primāriem mērķa kritērijiem: Alcheimera slimības novērtējuma skala (ADAS-cog (p=0,003) un CIBIC-plus (p=0,004) 24. nedēļā, mainīgos izmeklējumu raksturlielumus aizstājot ar pēdējā novērojumā iegūtajiem (LOCF). Citā monoterapijas pētījumā, ko veica pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu Alcheimera slimību, tika nejaušināti izvēlēti kopumā 470 pacientu (MMSE kopējais punktu skaits sākotnēji 11 – 23). Prospektīvi definētajā primārajā analīzē primārās efektivitātes rezultāti 24. nedēļā statistisku nozīmību nesasniedza.

Pacientu ar vidēji smagu vai smagu Alcheimera slimību (MMSE kopējais punktu skaits sākotnēji < 20) datu metaanalīze no sešiem III fāzes, placebo kontrolētiem, 6 mēnešus ilgiem klīniskiem pētījumiem (ietverot monoterapijas pētījumus un pētījumus ar pacientiem, kuri saņēma stabilu 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%, salīdzinot ar 11%, p<0,0001).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Memantīna absolūta biopieejamība ir aptuveni 100%. Tmax ir no 3 līdz 8 stundām. Nav pierādījumu par uztura ietekmi uz memantīna uzsūkšanos.

Izkliede

20 mg dienas devas lietošanas gadījumā memantīna līdzsvara koncentrāciju plazmā ir robežās no 70 līdz 150 ng/ml (0,5 – 1 μmol) ar plašām variācijām starp indivīdiem. Ja dienas deva bija no 5 līdz 30 mg, vidējā aprēķinātā cerebrospinālā šķidruma (CSŠ)/seruma attiecība bija 0,52. Izkliedes tilpums ir apmēram 10 l/kg. Aptuveni 45% memantīna saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Cilvēkiem apmēram 80% cirkulējošā memantīna ir nemainītā veidā. Galvenie metabolīti cilvēkam ir N-3,5-dimetil-gludantāns – 4- un 6- hidroksimemantīna izomēru maisījums – un 1-nitro-3,5-dimetil-adamantāns. Nevienam no šiem metabolītiem nav NMDA antagonista aktivitātes. *In vitro* netika noteikts citohroma P 450 katalizēts metabolisms.

Pētījumā ar perorāli ievadītu 14C-memantīnu vidēji 84% devas izdalījās 20 dienu laikā, vairāk nekā 99% izdalījās caur nierēm.

Eliminācija

Memantīns izdalās monoeksponenciāli ar eliminācijas pusperiodu t½ no 60 līdz 100 stundām. Brīvprātīgajiem ar normālu nieru darbību kopējais klīrenss (Cltot) bija 170 ml/min/1,73 m2, un daļa kopējā nieru klīrensa tika sasniegta ar tubulāro sekrēciju.

Izdalīšanās caur nierēm ietver arī tubulāro reabsorbciju, kur kā starpnieks, iespējams, ir katjonu transporta proteīns. Memantīna renālās eliminācijas ātrumu var samazināt, mainot urīna pH no 7 uz 9 (skatīt 4.4. apakšpunktu). Urīna pasārmināšanos var izraisīt krasa diētas maiņa, piemēram, pāreja no diētas, kas satur gaļu, uz veģetāru diētu, vai arī sārmainu dzērienu lietošana lielā daudzumā.

Linearitāte/nelinearitāte

Pētījumi ar brīvprātīgajiem parādīja lineāru farmakokinētiku devu robežās 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 mikromoli cilvēka pieres daivas 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 preklīniskas 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 pārmaiņas grauzējiem un suņiem, bet ne pērtiķiem. Speciālas oftalmoskopiskas pārbaudes klīniskos pētījumos ar memantīnu neatklāja nekādas redzes pārmaiņas.

Memantīna uzkrāšanās lizosomās grauzējiem izraisīja fosfolipidozi plaušu makrofāgos. Ir zināms, ka šāda iedarbība piemīt citām aktīvām vielām ar katjonamfifilām īpašībām. Iespējams, ka pastāv saistība starp šo uzkrāšanos un plaušās novēroto vakuolu veidošanos. Grauzējiem šādu iedarbību novēroja tikai lielu devu lietošanas gadījumā. 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 mātītei toksisku devu lietošanas gadījumā; neatklāja memantīna nelabvēlīgu ietekmi uz auglību. Žurkām tika novērota augļa augšanas samazināšanās, lietojot identiskas vai nedaudz lielākas devas nekā cilvēkiem ieteiktās memantīna devas.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

*Tabletes kodols*

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliska celuloze

Talks

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

*Tabletes apvalks*

Opadry II White 33G28707, kas satur:

* Hipromeloze (E464)
* Titāna dioksīds (E171)
* Laktozes monohidrāts
* Makrogols 3000
* Triacetīns

Karnauba vasks

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PVDH/Al blisteris, kas satur 7 vai 10 tabletes blisterī.

Iepakojuma lielumi:

10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100 vai 112 tabletes ir iepakotas kartona kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV‑1057, Latvija

Tālr.: +371 67083205

Fakss: +371 67083505

E‑pasts: grindeks@grindeks.lv

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

16-0226

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2016. gada 20. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 14. februāris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

04/2021