

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MELANDA® başlangıç paketi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

MELANDA® başlangıç paketi içeriğinde bulunan,

MELANDA® Başlangıç Paketi (5 mg film tablet); 4,155 mg memantine eşdeğer 5 mg memantin HCl içerir.

MELANDA® Başlangıç Paketi (10 mg film tablet); 8,31 mg memantine eşdeğer 10 mg memantin HCl içerir.

MELANDA® Başlangıç Paketi (15 mg film tablet); 12,465 mg memantine eşdeğer 15 mg memantin HCl içerir.

MELANDA® Başlangıç Paketi (20 mg film tablet); 16,62 mg memantine eşdeğer 20 mg memantin HCl içerir.

Yardımcı maddeler:

MELANDA® başlangıç paketi içeriğinde bulunan,

MELANDA® Başlangıç Paketi (5 mg film tablet); 1,25 mg kroskarmelloz sodyum ve sodyum lauril sülfat içerir.

MELANDA® Başlangıç Paketi (10 mg film tablet); 145,00 mg laktoz monohidrat içerir.

MELANDA® Başlangıç Paketi (15 mg film tablet); 3,75 mg kroskarmelloz sodyum içerir.

MELANDA® Başlangıç Paketi (20 mg film tablet); 5,00 mg kroskarmelloz sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

MELANDA® Başlangıç Paketi (5 mg film tablet): Oval, beyaz renkli, film kaplı tabletlerdir.

MELANDA® Başlangıç Paketi (10 mg film tablet): Beyaz – beyazımsı, ortasında incelen oblong, bikonveks, her iki yüzünde bir çentik bulunan film kaplı tabletlerdir.

MELANDA® Başlangıç Paketi (15 mg film tablet): Oval, koyu sarı renkli, film kaplı tabletlerdir.

MELANDA® Başlangıç Paketi (20 mg film tablet): Oval, koyu pembe renkli, bir yüzü çentikli film tabletlerdir.

Çentiğin amacı tabletlerin kolay kırılarak, eşit dozlara bölünmesini sağlamaktır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonları

Ortadan şiddetliye doğru ve şiddetli Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi Alzheimer hastalığı tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir. Tedaviye sadece, hastanın ilaç almasını düzenli olarak izleyecek bir bakıcının varlığında başlanmalıdır. Tanı, güncel rehberler doğrultusunda koyulmalıdır.

Yetişkinler:

Maksimum günlük doz 20 mg'dir. Yan etki riskini azaltmak için, idame dozu ilk üç hafta boyunca, haftada 5 mg'lik artışlarla şu şekilde yapılmalıdır:

1. Hafta (1-7 gün):

Tedaviye 5 mg'lik günlük dozla başlanır [1 tablet MELANDA® Başlangıç Paketi (5 mg film tablet)] ve bir hafta devam edilir.

2. Hafta (8-14 gün):

İkinci hafta günde bir defa 10 mg [1 tablet MELANDA® Başlangıç Paketi (10 mg film tablet)] kullanılır.

3. Hafta (15-21 gün):

Üçüncü hafta günde bir defa 15 mg [1 tablet MELANDA® Başlangıç Paketi (15 mg film tablet)] kullanılır.

4. Hafta:

Dördüncü haftadan itibaren tedaviye, günde bir defa 20 mg'lik [1 tablet MELANDA® Başlangıç Paketi (20 mg film tablet)] idame dozu ile devam edilir.

İdame dozu:

Önerilen günlük idame dozu 20 mg'dır.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir. MELANDA® her gün aynı saatte kullanılmalıdır. Tabletler besin alımından bağımsız olarak (aç ya da tok karna) alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak) doz ayarlaması gerekmez. Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-49 ml/dak) günlük doz 10 mg olmalıdır. Tedavinin en az 7 günü boyunca iyi tolere edilirse, standart titrasyon programı uygulanmak koşuluyla, günlük doz, 20 mg düzeyine artırılabilir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi 5-29 ml/dak) için günlük doz 10 mg olmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child- Pugh A ve Child-Pugh B) doz ayarlaması gerekmez. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımı önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

Memantinin 18 yaş altı çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenilirlik ve etkinliği saptanmamıştır. Bu nedenle kullanılması tavsiye edilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yapılan klinik çalışmalara göre, 65 yaş üstü hastalara önerilen doz, yukarıda anlatıldığı gibi, günde 20 mg'dir (günde 2 kez 10 mg).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etken madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Epilepsisi, geçmişinde konvülzyon öyküsü veya epilepsiye eğilimi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Amantadin, ketamin veya deksrometorfan gibi N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonistleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bu bileşikler memantin ile aynı reseptör sistemine etki edip, advers etkilerin (özellikle santral sinir sistemi ile ilişkili olanlar) daha sık ya da daha kuvvetli görülmesine sebep olabilir (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İdrar pH'sını yükselten faktörler var ise hastanın dikkatli izlenmesi gerekebilir. Bu faktörler diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryen diyeteye geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınmasını içerir. İdrar pH'sı ayrıca renal tübüler asidoz (RTA) veya *Proteus bacteria*'nın neden olduğu ciddi üriner sistem enfeksiyonları ile de yükselebilir.

Birçok klinik çalışmada yakın tarihte miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalar, kompanse edilmemiş konjestif kalp yetmezliği (New York Kalp Cemiyeti (NYHA) endeks III-IV) olan veya kontrol altında olmayan hipertansiyonlu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, sınırlı veri mevcut olduğundan bu durumdaki hastalar yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

MELANDA® Başlangıç Paketi (10 mg film tablet) laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

MELANDA® Başlangıç Paketi (5 mg film tablet); 1,25 mg kroskarmelloz sodyum ve sodyum lauril sülfat içerir. MELANDA® Başlangıç Paketi (15 mg film tablet); 3,75 mg kroskarmelloz sodyum içerir. MELANDA® Başlangıç Paketi (20 mg film tablet); 5,00 mg kroskarmelloz sodyum içerir. İçeriğindeki sodyum miktarı, 1 mmol (23 mg)'dan daha azdır; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Memantin'in farmakolojik etkileri ve etki mekanizması nedeni ile aşağıdaki etkileşimler oluşabilir:

- Memantinin etki şekli sebebiyle; L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinergiklerin etkileri, memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldığında artabilir.
- Memantin kullanımı, barbitüratların ve nöroleptiklerin etkilerini azaltabilir. Memantinın antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanımı; etkilerini modifiye edebilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.
- Farmakotoksik psikoz riski nedeni ile memantinın amantadin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Her iki madde de NMDA-antagonistidir. Aynı yaklaşım ketamin ve dekstrometorfan için de geçerli olabilir. Memantin ve fenitoin'in kombine kullanımına ilişkin yayınlanmış bir tane vaka raporu bulunmaktadır.
- Amantadin ile aynı renal katyonik nakil sistemini kullanan simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin ve nikotin de muhtemel olarak memantin ile etkileşip, plazma düzeyinde artış riski oluşturabilir.
- Memantin, hidroklorotiazid (HCT) veya HCT'li herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, HCT serum seviyesinde azalma izlenmesi muhtemeldir.

Pazarlama sonrası dönemde, memantin ile birlikte varfarin tedavisi gören hastalarda, izole vakalarda uluslar arası normalize edilmiş oranlarda artışlar bildirilmiştir. Herhangi bir nedensel ilişki bildirilmemesine rağmen, oral antikoagulanlarla birlikte kullanım sırasında, protrombin zamanı veya INR takibi önerilir.

Genç sağlıklı gönüllülerdeki tek doz farmakokinetik çalışmalarında, memantin ile gliburit/metformin veya donepezil arasında hiçbir ilaç etkileşimi saptanmamıştır.

Genç sağlıklı gönüllülerdeki klinik çalışmada, memantinın galantamin farmakokinetiği üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

Memantin; CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin içeren monoksijenaz, epoksit hidrolaz veya sülfasyonunu *in vitro* olarak inhibe etmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Memantin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, insanlarda kullanılan düzeylere eşit veya az daha yüksek düzeyde uygulamaların rahim içi büyümede azalma potansiyeline işaret etmektedir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar uygun doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

MELANDA® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Memantin'in insan sütüne geçişine ilişkin bilgi yoktur. Ancak, maddenin lipofilitesi nedeni ile bunun olması muhtemeldir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da MELANDA® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve MELANDA® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Memantin'in üreme üzerine herhangi bir yan etkisi bildirilmemiştir. Sıçanlarda insanlardaki maruz kalma limitlerine eşit ya da biraz daha fazla olan maruz kalma limitlerinde fetal büyümede azalma bildirilmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı genellikle araba kullanma performansının veya makine kullanma yeteneğinin azalmasına neden olabilir. Bu nedenle hastaların, araba veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmaları gerekmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hafif, orta ve şiddetli demans hastalığında yapılan ve memantin ile tedavi edilen 1784 ve plasebo ile tedavi edilen 1595 hastayı kapsayan klinik çalışmalarda memantin ile görülen advers etkilerin toplam insidans oranı plasebo ile görülenlerden farklılık göstermemiştir; advers etkiler genellikle hafif ve orta şiddettedir. Memantin grubunda plasebo grubundan daha yüksek insidans ile en sık oluşan yan etkiler: sersemlik hali (sırasıyla %6.3-%5.6), baş ağrısı (%5.2-%3.9), kabızlık (%4.6-%2.6), uyuklama hali (%3.4-%2.2), hipertansiyon (%4.1- %2.8).

Aşağıdaki tabloda listelenen advers ilaç reaksiyonları memantin'in klinik çalışmalarından ve pazara girişinden itibaren toplanmıştır.

İstenmeyen yan etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonları

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uyuklama hali

Yaygın olmayan: Konfüzyon, halüsinasyon*

Bilinmiyor: Psikotik reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik hali

Yaygın olmayan: Yürüyüş anormalliği,

Çok seyrek: Nöbetler

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği

Vasküler hastalıklar

Yaygın Hipertansiyon

Yaygın olmayan Venöz tromboz/tromboembolizm

Gastrointestinal sistem hastalıkları

Yaygın: Kabızlık

Yaygın olmayan: Kusma

Bilinmiyor: Pankreatit**

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Yorgunluk

* Halüsinasyonlar çoğunlukla şiddetli Alzheimer hastalarında gözlemlenmiştir.

** Pazarlama sonrası dönemde izole vakalar bildirilmiştir.

Alzheimer hastalığı depresyon, intihar düşüncesi ve intihar ile ilişkilidir. Pazarlama sonrası dönemde, memantin ile tedavi edilen hastalarda bu olaylar bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Pazarlama sonrası gözlemlerde ve klinik çalışmalarda sınırlı sayıda doz aşımı gözlemlenmiştir.

Semptomlar: Birbirlerine göre yüksek doz aşımı vakalarında (sırasıyla, 3 gün boyunca 200 mg ve 105 mg/gün) ya sadece yorgunluk, halsizlik ve/veya diyare semptomları gelişmiş ya da herhangi bir semptom gelişmemiştir. 140 mg'ın altındaki ya da bilinmeyen dozlardaki doz aşımı vakalarında hastalarda sinir sistemi semptomları (konfüzyon, uyuşukluk, somnolans, vertigo, ajitasyon, sinirlilik, halüsinasyon, yürüyüş bozukluğu) ve/veya gastrointestinal kaynaklı semptomlar (kusma ve diyare) ortaya çıkmıştır.

En aşırı doz aşımı vakasında, toplam 2000 mg memantini oral yolla alan hastanın santral sinir sistemi etkilenmiş (10 gün koma, sonra diplopi ve ajitasyon) bununla beraber hayatta kalmıştır. Hasta semptomatik tedavi ve plazmaferez almıştır. Hasta daimi sekel kalmadan iyileşmiştir.

Başka bir büyük doz aşımı vakasında da hasta yaşamış ve iyileşmiştir. Hasta oral yolla 400 mg memantin almıştır. Hasta, huzursuzluk, psikoz, halüsinasyon görme, kasılma hali, uyuklama hali, baygınlık ve bilinç kaybı gibi santral sinir sistemi semptomları yaşamıştır.

Tedavi: Doz aşımı vakalarında tedavi semptomatik olmalıdır. Doz aşımı ya da intoksikasyon için özel bir antidot yoktur. Aktif maddeyi uzaklaştırmak için standart klinik prosedürler örneğin gastrik lavaj, aktif kömür (potansiyel entero-hepatik sirkülasyonun durdurulması), idrarın asitleştirilmesi, zorunlu diürez uygulanmalıdır.

Genel santral sinir sistemi aşırı uyarılmasına dair belirtiler veya semptomlar varsa, dikkatli semptomatik klinik tedavi düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer anti-demans ilaçları
ATC kodu: N06DX01

Özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerindeki glutamaterjik nörotransmisyon fonksiyon bozukluğunun, nörodejeneratif demanslarda semptomların belirmesi ve de hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu dair gittikçe artan sayıda kanıt mevcuttur.

Memantin; voltaja bağlı, orta afiniteli ve kompetitif olmayan bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. Patolojik olarak yükselmiş glutamat seviyelerinin nöron işlev kaybına yol açabilen etkilerini modüle eder.

Klinik çalışmalar: Orta ile şiddetli Alzheimer hastalığı (mini mental durum incelemesi (MMSE) başlangıçtaki toplam skor 3-14) olan hasta popülasyonlarında asıl monoterapi çalışmaları, ayakta tedavi gören toplam 252 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışma, 6. ayda plaseboya kıyasla memantin tedavisinin olumlu etkilerini ortaya koymuştur: (gözlenen vakaların analizinde klinisyenin görüşmeye dayalı değişim izlenimi (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer hastalığı ortak çalışma- gündelik yaşam etkinlikleri (ADCS-ADL sev): $p=0,003$; Şiddetli bozukluk bataryası (SIB): $p=0,002$)

Hafif ile orta dereceli Alzheimer hastalığının (MMSE başlangıçtaki toplam skoru 10-22) tedavisinde memantin'in asıl monoterapi çalışmaları toplam 403 hasta üzerinde yapılmıştır. Birincil bitiş noktasındaki sonuçlarda memantin ile tedavi edilen hasta grubu plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir: 24. haftadaki (LOCF: son gözlemin ileriye taşınması) Alzheimer hastalığının değerlendirme skalası (ADAS-cog) ($p=0,003$) ve CIBIC-plus ($p=0,004$). Hafif ile orta şiddetli Alzheimer hastalığındaki diğer bir monoterapi çalışmasında toplam 470 hasta (MMSE ana çizgideki toplam skor 11-23) randomize seçilmiştir. 24. haftadaki birincil etkinlik bitiş noktasında, istatistiksel olarak anlam taşıyan bir değere ulaşılmamıştır.

Orta ile şiddetli Alzheimer hastalığı olan (MMSE toplam skor < 20) hastalarda yapılan, Faz III, plasebo kontrollü, 6 aylık altı çalışmanın (monoterapi çalışmaları ve asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kararlı dozları ile hastalarda yapılan çalışmalar da dahil olmak üzere) meta-analizi; kavramsal, global ve fonksiyonel alanlar için memantin tedavi desteğinin istatistiksel açıdan önemli etkisi olduğunu gösterir. Hastalarda her üç alanda da eşzamanlı kötüleşme görüldüğünde, plasebo uygulanan hastalarda memantin uygulanan hastalara oranla yaklaşık iki katına yakın (%21-%11, $p<0,0001$) bir kötüleşme olduğunu gösteren sonuçlar, kötüleşmenin önlenmesinde memantin'in istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Memantin yaklaşık %100'lük mutlak biyoyararlanıma sahiptir. Memantin'in %45'i plazma proteinlerine bağlanır. İnsanlarda dolaşımdaki memantinle ilişkili maddelerin %80'i ana bileşik biçimindedir. Memantin terminal yarı ömrü $t_{1/2}$ 60-100 saattir. Monoeksponansiyel biçimde elimine olur.

Emilim:

Memantin yaklaşık %100'lük mutlak biyoyararlanıma sahiptir. t_{maks} değeri 3-8 saattir. Memantin emilimi gıda alımından etkilenmez.

Dağılım:

Günlük olarak alınan 20 mg dozlar, 70-150 ng/ml (0.5-1 µmol) arasında kişiden kişiye büyük değişim gösteren sabit durum plazma konsantrasyonları ile sonlanmıştır. 5-30 mg'lık günlük dozlar alındığında, ortalama beyin omurilik sıvısı (CSF)/serum oranı 0.52 olarak hesaplanmıştır. Dağılım hacmi yaklaşık 10 l/kg'dır. Memantin'in %45'i plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda dolaşımdaki memantinle ilişkili maddelerin %80'i ana bileşik biçimindedir. İnsanlardaki ana metabolitler N-3,5-dimetil-gludantan, 4- ve 6-hidroksi-memantin izomerik karışımı ve 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantandır. Bu metabolitlerin hiçbirinin NMDA- antagonist aktivitesi yoktur. Sitokrom P450 enzimlerinin katalizlediği metabolizma *in vitro* olarak tespit edilmemiştir. Oral yoldan alınan 14 C-memantin ile ilgili yapılan bir çalışmada, %99'dan fazlası renal yoldan olmak üzere ortalama %84'lük doz, 20 gün içinde geri kazanılmıştır.

Eliminasyon:

Memantin terminal yarı ömrü $t_{1/2}$ 60-100 saattir. Monoeksponansiyel biçimde elimine olur. Normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerde, toplam klerens (Cl_{tot}) 170 ml/dak/1.73 m²'dir ve toplam renal klerensin bir kısmı tübüler sekresyon ile sağlanır. Renal klerens, muhtemelen katyon nakil proteinleri vasıtasıyla, tübüler reabsorpsiyonu da içerir. Memantin'in renal eliminasyon hızı alkali idrar koşullarında 7-9 faktör azaltılabilir. İdrar alkalizasyonu, diyetdeki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryen diyeteye geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınması sonucu oluşabilir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, 10-40 mg'lık dozlarda doğrusal farmakokinetik gösterdiği saptanmıştır.

Günlük kullanılan 20 mg memantin dozunun, beyin omurilik sıvısı (CSF) seviyeleri, insan frontal korteksde 0.5 µmol olan memantin k_i değerini (k_i : inhibisyon sabiti) karşılamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda kısa dönem çalışmalarda, diğer NMDA-antagonistleri gibi memantin de çok yüksek serum doruk konsantrasyonlarına sebep olan yüksek doz alımlarında nöronal vakuolizasyon ve nekroza neden olmaktadır. Vakuolizasyon ve nekrozun neden olduğu ataksi ve diğer prelinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Kemirgenlerde ve kemirgen olmayanlardaki uzun dönem çalışmalarda etki gözlenmemiş olduğundan bu bulguların klinik ilişkisi bilinmemektedir.

Kemirgenlerde ve köpeklerde tekrarlı doz toksisite çalışmalarında oküler değişiklikler tutarsız şekilde görülmüştür, ancak maymunlarda görülmemiştir. Klinik çalışmalardaki memantin ile yapılan özel oftalmoskopik incelemeler hiçbir oküler değişiklik göstermemiştir.

Kemirgenlerde memantin lizozomlardaki birikimine bağlı olarak pulmoner makrofajlardaki fosfolipidozis gözlemlenmiştir. Bu etki, katyonik amfifilik özelliği olan diğer ilaçlarla da görülmektedir. Bu birikim ile akciğerlerde görülen vakuolizasyon arasında muhtemel bir bağlantı vardır. Bu etki yalnızca yüksek dozlarda kemirgenlerde görülmüştür. Klinik olarak ise bulgular bilinmemektedir.

Standart çalışmalarda, memantin alınımını takiben herhangi bir genotoksisite gözlemlenmemiştir. Fare ve sıçanlarda hayat boyu uzun süreli çalışmalarda karsinojenite

belirtisine rastlanmamıştır. Memantin sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etkiye neden olmamaktadır. Memantin'in üreme üzerine herhangi bir yan etkisi bildirilmemiştir. Sıçanlarda insanlardaki uygulama limitlerine eşit ya da biraz daha fazla olan uygulama limitlerinde fetal büyümede azalma bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi

MELANDA® Başlangıç Paketi (5 mg film tablet):

Mikrokristalin selüloz PH 101

Mikrokristalin selüloz PH 102

Kolloidal silikondioksit

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Film kaplama maddesi: Opadry OY-D-7233 White (hipromelloz (E464), polietilen glikol, titanyum dioksit (E171), sodyum lauryl sülfat, talk)

MELANDA® Başlangıç Paketi (10 mg film tablet):

Mikrokristalin selüloz PH 101

Mikrokristalin selüloz PH 102

Laktoz monohidrat

Talk

Kolloidal silikondioksit

Magnezyum stearat

Film kaplama maddesi: Hidroksipropilmetilselüloz, polietilen glikol, talk

MELANDA® Başlangıç Paketi (15 mg film tablet):

Mikrokristalin selüloz PH 101

Mikrokristalin selüloz PH 102

Kolloidal silikondioksit

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Film kaplama maddesi: Advantia 385948DA00 (hipromelloz, polietilen glikol, titanyum dioksit (E171), kırmızı demir oksit (E172), sarı demir oksit (E172), siyah demir oksit(E172))

MELANDA® Başlangıç Paketi (20 mg film tablet):

Mikrokristalin selüloz PH 101

Mikrokristalin selüloz PH 102

Kolloidal silikondioksit

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Film kaplama maddesi: Opadry Red 03C240002 (Hipromelloz (E464), titanyum dioksit (E171), makrogol, talk (E553b), kırmızı demir oksit (E172))

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC-PE-PVDC / Al blister

Kutuda;

7 adet MELANDA® Başlangıç Paketi (5 mg film tablet),

7 adet MELANDA® Başlangıç Paketi (10 mg film tablet),

7 adet MELANDA® Başlangıç Paketi (15 mg film tablet),

7 adet MELANDA® Başlangıç Paketi (20 mg film tablet),

olmak üzere 28 film tabletlik ambalajlarda.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ALİ RAİF İLAÇ SAN. A.Ş.

Eski Büyükdere Caddesi

Dilaver Sokak No:4

34418 Oto Sanayi-4.Levent/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

243 / 44

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.07.2012

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-