

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COGİTO® 5 mg/basış oral solüsyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pompaya her bir basısta 0.5 ml'sinde; 5 mg memantin hidroklorür (4.16 mg Memantine eşdeğer) içeren çözelti akar.

Memantin hidroklorür (4.16 mg Memantine eşdeğer) 5 mg

Yardımcı maddeler:

Potasyum sorbat 2,10 mg/g
Sorbitol %70 100,00 mg/g

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral solüsyon

Hemen hemen renksiz berrak homojen çözüldür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Orta ve şiddetli evre Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, Alzheimer hastalığı tanısı 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 yapılmalıdır.

Memantin tolere edilmesi ve dozlaması, tercihen tedavi başlangıcından sonraki üç ay içinde düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. Sonrasında, memantin sağladığı klinik yarar ve hastanın tedaviye toleransı güncel klinik rehberler doğrultusunda düzenli olarak değerlendirilmelidir. Terapötik fayda olumlu olduğu ve hasta memantini iyi tolere ettiği sürece, idame tedavisine devam edilebilir. Terapötik etkinin artık olmadığına dair bir kanıt varlığında veya hasta tedaviyi tolere etmiyorsa memantin bırakılması düşünülmelidir.

Yetişkinler:

Doz titrasyonu

Önerilen maksimum günlük doz günde 20 mg'dır. İstenmeyen etki riskini azaltmak için, idame dozuna ilk üç hafta boyunca, haftada 5 mg'lık artışlarla şu şekilde ulaşılmalıdır:

1. hafta (gün 1-7):

Hasta 7 gün boyunca, günde bir básişá eşit olan 0.5 ml çözeltili (5 mg) almalıdır.

2. hafta (gün 8-14):

Hasta 7 gün boyunca, günde iki básişá eşit olan 1.0 ml çözeltili (10 mg) almalıdır.

3. hafta (gün 15-21):

Hasta 7 gün boyunca, günde üç básişá eşit olan 1.5 ml çözeltili (15 mg) almalıdır.

4. haftadan itibaren:

Hasta günde dört básişá eşit olan 2.0 ml çözeltili (20 mg) almalıdır.

İdame dozu:

Önerilen idame dozu günde 20 mg'dır.

Uygulama şekli:

COGİTO[®], günde bir defa ve her gün aynı saatte alınmalıdır. Yemeklerle veya ayrı olarak alınabilir. Çözeltili şişeden veya pompadan direkt olarak ağıza dökülmemeli ve pompalanmamalıdır. Çözeltili, pompa kullanılarak, bir kaşığa veya bir bardak suya konularak dozlanmalıdır.

Ürünün hazırlanması ve kullanımına ilişkin detaylı bilgi için bkz. 6.6.

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 (iki básişá eşit olan 1 ml çözeltili) olmalıdır. Tedavinin en az 7 günü boyunca iyi tolere edilirse, standart titrasyon programı uygulanmak şoşuluyla, günlük doz, 20 mg düzeyine arttırılabilir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi 5-29 ml/dak) için günlük doz 10 mg (iki básişá eşit olan 1 ml çözeltili) olmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A ve Child-Pugh B) doz ayarlamasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda COGİTO[®] kullanılması önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

Memantin çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenilirlik ve etkililiği saptanmamıştır. Bu nedenle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yapılan klinik çalışmalara göre, 65 yař üstü hastalara önerilen doz, yukarıda anlatıldığı biçimde, günde 20 mg'dır (dört básişá eşit olan 2.0 ml çözeltili).

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Amantadin, ketamin veya dekstrometorfan gibi 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. “4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

İdrarın pH’sını yükselten faktörler var ise (bkz. “5.2 Eliminasyon”) hastanın dikkatli izlenmesi gerekebilir. Bu faktörler diyetteki köklü değişim (örneğin; etoburluktan vejetaryen diyetine geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınmasını içerir. İdrar pH’sı ayrıca renal tübül asidoz (RTA) veya *Proteus bacteria*’nın neden olduğu ciddi üriner sistem enfeksiyonları ile de yükselebilir.

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

COGİTO® oral solüsyon sorbitol içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç, ayrıca, 1 mmol’den daha az (39 mg) potasyum içerir. Bu miktar çok düşüktür ve potasyum bulunmadığı kabul edilebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

- Memantin etki şekli sebebiyle; L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinerjiklerin etkileri, memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldığında artabilir. Barbitüratların ve nöroleptiklerin etkilerini azaltabilir. Memantin antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanımı; etkilerini modifiye edebilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.
- Farmakotoksik psikoz riski nedeni ile memantin amantadin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Her iki madde de, NMDA-antagonistidir. Aynı yaklaşım ketamin ve dekstrometorfan için de geçerli olabilir (bkz. “4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”). Memantin ile fenitoinin kombine kullanımının olası riskine 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, hidroklorotiyazid (HCT) veya HCT’li herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, HCT serum seviyesinde azalma muhtemeldir.
- Pazarlama sonrası deneyimlerde varfarin ile birlikte memantin kullanan hastalarda INR (Uluslararası normalize edilmiş oran) artışı olan izole durumlar rapor edilmiştir. Nedensel bir ilişki kurulmamış olsa da oral antikoagülanlarla birlikte tedavi edilen hastalar için protrombin zamanının veya INR’nin yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir.
- Karbonik anhidraz inhibitörleri ve sodyum bikarbonat ile kullanımında klerens düşebilir.

Sağlıklı genç gönüllülerde yürütülen tek-doza farmakokinetik çalışmalarında memantin ile gliburid/metformin kombinasyonu veya donezepil arasında anlamlı bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

Sağlıklı genç gönüllülerde yürütülen bir klinik çalışmada, memantin galantamin farmakokinetiği üzerinde hiçbir anlamlı etkisi gözlenmemiştir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, “C”dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Memantin gebelikte kullanımına ilişkin klinik bilgi mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ ve-veya/ embriyonal/ fetal gelişim/ ve-veya / doğum/ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

COGİTO® gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir. Memantin kesinlikle gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Memantin insan sütüne geçişine ilişkin bilgi yoktur. Ancak, maddenin lipofilitesi nedeni ile bunun olması muhtemeldir. Memantin kullanan kadınlar emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları, insanlardakine eşit veya az daha yüksek maruziyet düzeylerinde rahim içi büyümede azalma oluşturduğuna işaret etmektedir (bkz. “5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri”).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı genellikle araba kullanma performansının veya makine kullanma yeteneğinin azalmasına neden olur. Buna ilave olarak, memantin araba ve makine kullanma yeteneğine az veya orta derecede etkisi vardır. Bu nedenle ayaktan tedavi gören hastaların dikkatli olmaları konusunda uyarılmaları gerekmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hafif, orta ve şiddetli demansta yapılan ve memantin ile tedavi edilen 1784 ve plasebo ile tedavi edilen 1595 hastayı kapsayan klinik çalışmalarda memantin ile görülen advers olayların toplam insidans oranı plasebo ile görülenlerden farklılık göstermemiştir; advers olaylar

genellikle hafif ve orta şiddettedir. Memantin grubunda plasebo grubundan daha yüksek insidans ile en sık oluşan advers olaylar: sersemlik hali (sırasıyla %6.3-%5.6), baş ağrısı (%5.2-%3.9), kabızlık (%4.6-%2.6), uyuklama hali (%3.4- %2.2) ve hipertansiyon (% 4.1-%2.8).

Aşağıdaki tabloda listelenen advers ilaç reaksiyonları memantin klinik çalışmalarından ve tıbbın hizmetine sunumundan itibaren toplanmıştır. Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler ciddiyetteki azalmaya göre sunulmuştur.

Advers etkiler sistem-organ sınıfına göre şu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (mevcut veriden tahmin edilemeyen).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın olmayan	Mantar enfeksiyonları
Bağıışıklık sistemi bozuklukları	Yaygın	Hipersensitivite
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	Uyuklama hali
	Yaygın olmayan	Konfüzyon
	Yaygın olmayan	Halüsinasyon ¹
	Bilinmeyen	Psikotik reaksiyonlar ²
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Sersemlik hali
	Yaygın	Denge bozuklukları
	Yaygın olmayan	Yürüyüş anormalliği
	Çok seyrek	Nöbetler
Kardiyak hastalıklar	Yaygın olmayan	Kardiyak yetmezlik
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipertansiyon
	Yaygın olmayan	Venöz tromboz/tromboembolizm
Solunum sistemi, göğüs ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Dispne
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Kabızlık
	Yaygın olmayan	Kusma
	Bilinmiyor	Pankreatit ²
Hepato-bilier hastalıklar	Yaygın	Artmış karaciğer fonksiyon testi
	Bilinmeyen	Hepatit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın olmayan	Yorgunluk

¹Halüsinasyonlar çoğunlukla şiddetli Alzheimer hastalarında gözlemlenmiştir.

²Pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen izole durumlar.

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

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası aşamalarda elde edilen aşırı doz ile ilgili deneyim sınırlıdır.

Semptomlar:

Göreceli büyük aşırı dozlar (sırası ile 3 gün süreyle günde 200 mg ve 105 mg) ya sadece yorgunluk, güçsüzlük ve/veya diyare semptomları ile ilişkilendirilmiştir ya da hiçbir semptom görülmemiştir. İlacın 140 mg'ın altında veya bilinmeyen dozda alındığı aşırı doz vakaları, santral sinir sistemi (konfüzyon, uyuklama, uyku basması, vertigo, ajitasyon, saldırganlık, halüsinasyon ve yürüyüş bozuklukları) ve/veya gastrointestinal (kusma ve diyare) kaynaklı semptomlar göstermiştir.

En uç doz aşımı vakasında, hasta oral yolla toplam 2000 mg memantin alımından sonra santral sinir sistemi üzerine etkiler ile (10 gün koma ve ardından diplopi ve ajitasyon) 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, görsel halüsinasyonlar, prokonvulsiflik, uyuklama hali, stupor ve bilinç kaybı gibi santral sinir sistemi semptomları yaşamıştır.

Tedavi:

Doz aşımı durumunda, tedavi semptomatik olmalıdır. Zehirlenme veya doz aşımı için spesifik bir antidot mevcut değildir. İlaç maddesini uzaklaştırmak için standard klinik prosedürler, örn. gastrik lavaj, aktif kömür (potansiyel entero-hepatik geri dönüşün durdurulması), idrarın asitleştirilmesi, zorunlu diürez uygun olan şekilde kullanılmalıdır.

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: Antidemans ilaçları

ATC kodu: N06DX01

Özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerindeki glutamaterjik nörotransmisyon fonksiyon bozukluğunun, nörodejeneratif demansta semptomların ortaya çıkması ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu dair gittikçe artan kanıtlar mevcuttur.

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

Klinik çalışmalar:

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalarında (MMSE-Mini mental durum muayenesi başlangıç toplam skorları 3-14 olan) yapılan bir pivotal monoterapi çalışmasına ayaktan tedavi gören 252 hasta dahil edilmiştir. Çalışma, 6 ayda, memantin tedavisinin, plaseboya kıyasla, yararlı etkileri olduğunu göstermiştir (CIBIC-plus (Klinisyenin görüşmeye dayalı değişim izlenimi):

p=0.025; ADCS-ADLsev (Alzheimer Hastalığı İşbirliği Çalışması-Günlük yaşam aktiviteleri): p=0.003; SIB-Şiddetli yıkım ölçeği p=0.002 için gözlemlenen vakaların analizi).

Hafif ve orta şiddette Alzheimer hastalığı (MMSE başlangıç toplam skorları 10-22 olan) tedavisinde memantin pivotal monoterapi çalışmasına 403 hasta dahil edilmiştir. Memantin ile tedavi edilen hastalar, plasebo ile tedavi edilen hastalara göre, şu primer sonlanma noktaları açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi etki göstermiştir: 24. haftada (LOCF-İleri taşınmış son gözlem), ADAS-cog (Alzheimer hastalığı değerlendirme ölçeği) (p=0.003) ve CIBIC-plus (p=0.004). Hafif ve orta şiddetli Alzheimer Hastalığının bir başka monoterapi çalışmasına toplam 470 hasta (MMSE başlangıç toplam skorları 11-23) randomize edilmiştir. Prospektif olarak tanımlanmış primer analizde, 24. haftada primer etkinlik sonlanma noktasında istatistiksel olarak anlam taşıyan bir değere ulaşılmamıştır.

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı (MMSE toplam skorları <20) olan hastalarla yürütülen 6 farklı faz III, plasebo kontrollü, 6 aylık çalışmadaki (monoterapi çalışmaları ve asetilkolinesteraz inhibitörlerinin stabil bir dozunu alan hastaların katıldığı çalışmalar dahil) hastaların meta-analizi, memantin tedavisinin, kognitif, global ve fonksiyonel alanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi etki oluşturduğunu göstermiştir. Hastalar bu üç alanda eşzamanlı meydana gelen kötüleşme ile tanımlandığında, sonuçlar, plasebo verilen birçok hastada bu kötüleşmenin memantin tedavisi gören hastaların iki katı şeklinde ortaya çıkması ile, memantin kötüye gidişi önleyici etkisinin, istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (%21 ve %11, p<0.0001).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: Memantin yaklaşık %100'lük mutlak biyoyararlanıma sahiptir. t_{max} 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 (BOS)/serum oranı 0,52 olarak hesaplanmıştır. Dağılım hacmi yaklaşık 10 l/kg'dır. Memantin %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-antagonisti aktivitesi yoktur. *In vitro* çalışmalarda sitokrom P450 enzimlerinin katalizlediği metabolizma tespit edilmemiştir.

Oral yoldan alınan ^{14}C -memantin ile ilgili yapılan bir çalışmada, %99'dan fazlası renal yoldan olmak üzere dozun ortalama %84'ü 20 gün içerisinde atılmıştır.

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/dakika/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 renal eliminasyon hızı alkali idrar koşullarında 7-9 faktör azaltılabilir (*bkz.* "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri"). İdrar alkalizasyonu, diyetteki köklü değişim

(örneğin; etoburluktan vejetaryen diyeteye geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınması sonucu oluşabilir.

Doğrusallık: Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, 10-40 mg'lık dozlarda lineer farmakokinetik gösterdiği saptanmıştır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler: Günde 20 mg memantin dozunda, beyin omurilik sıvısı (BOS) seviyeleri memantin frontal kortekste 0.5 µmol olan k_i değerini (k_i = inhibisyon sabiti) karşılamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda yapılan kısa dönem çalışmalarında, memantin, benzeri diğer NMDA-antagonistleri gibi, sadece çok yüksek düzeyde serum konsantrasyonlarına neden olan dozlardan sonra, nöronal vakuolizasyon ve nekroz (Olney lezyonları) oluşturmuştur. Ataksi ve diğer prelinik işaretler, vakuolizasyon ve nekrozdan önce görülmektedir. Kemirgen ve kemirgen olmayan deney hayvanlarında uzun süreli yapılan çalışmalarda bu etkiler görülmediğinden, bu bulguların klinik bağlantısı bilinmemektedir.

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında kemirgenlerde ve köpeklerde, oküler değişiklikler gözlemlenmiştir fakat bu durum maymunlarda görülmemiştir. Memantin ile yapılan klinik çalışmalarda, özgün oftalmoskopik incelemeler, herhangi bir oküler değişikliği ortaya koymamıştır.

Lizozomlarda memantin birikimine bağlı olarak, pulmoner makrofajlardaki fosfolipidoz, kemirgenlerde gözlemlenmiştir. Bu etki, katyonik amfifilik özellikteki diğer ilaçlarla da görülmektedir. Bu birikme ile akciğerlerde görülen vakuolizasyon arasında bir ilişki olması olasıdır. Etki, kemirgenlerde, sadece yüksek dozlarda görülmektedir. Bu bulguların klinik bağlantısı bilinmemektedir.

Memantin ile yapılan standart deneyler sonucu, genotoksisite gözlenmemiştir. Fareler ve sıçanlarda, ömür boyu yapılan çalışmalarda, hiçbir karsinogenite bulgusuna rastlanmamıştır. Memantin, maternal toksik dozlarda dahi, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etki göstermemiş ve üretkenliğe ilişkin hiçbir advers etki saptanmamıştır.

Sıçanlarda, insanlara uygulanan düzeydeki dozlara eşdeğer veya biraz yüksek oranlarda yapılan uygulamalarda, fetal büyümenin azaldığı görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Potasyum sorbat
Sorbitol %70
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 aydır. Şişe açıldıktan sonra 3 ay içinde tüketilmelidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Şişe açıldıktan sonra dikey durumda tutulmalı ve taşınmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

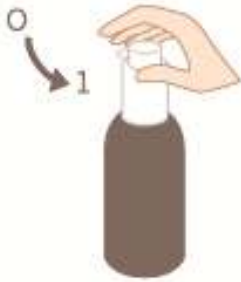
Dozlama pompası içeren Tip III bal rengi cam şişelerde 50 g ve 100 g olarak ve kullanma talimatı ile birlikte karton kutu içinde sunulur.

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

Kullanılmamış ürünler yada artık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Dozlama pompası ile ilacın kullanımı

Dozlama pompasının başı iki pozisyonda bulunur ve saat yönünün tersinde (açık pozisyon) ve saat yönünde (kilitli pozisyon) çevirmesi kolaydır.



Saat yönünün tersinde (açık durum)



Saat yönünde (kilitli durum)

Dozlama pompasının başı kilitli pozisyonda iken aşağı bastırılmamalıdır. Çözelti sadece açık pozisyonda iken alınabilir. Bunu yapmak için, dozlama pompasının başı direnç hissedilinceye kadar, ok yönünde yaklaşık sekizde bir dönüş kadar çevrilmelidir (Şekil 1).

Şekil 1.



Dozlama pompası bundan sonra kullanıma hazırdır.

Dozlama pompasının hazırlanması

İlk defa kullanılacağı zaman, dozlama pompası doğru miktarda çözelti vermez. Bu nedenle, şişeyi hafif eğik bir şekilde tutarak, dozlama pompasının başına ardarda beş defa tam olarak basılarak pompa hazırlanmalıdır (Şekil 2).

Şekil 2.



Bu şekilde alınan çözelti kullanılmadan atılır. Daha sonra dozlama pompası tamamen aşağı bastırılır, böylece doğru doz alınır (1 dozlama birimi/bir basma 0.5 ml oral çözeltiye eşdeğerdir ve yaklaşık 5 mg memantin hidroklorür etkin maddesi içerir; Şekil 3).

Şekil 3.



Dozlama pompasının doğru kullanımı

Şişe 45 derecelik bir açı ile elde tutularak kullanılmalıdır. Pompa ağzının altına bir miktar su içeren bardak elde tutularak, dozlama pompasının başı kuvvetlice ama sakın ve sürekli şekilde (çok yavaş değil) sonuna kadar aşağı doğru bastırılmalıdır (Şekil 4).

Şekil 4.



Dozlama pompasının başı daha sonra serbest bırakılabilir ve bir dahaki basış için hazırdır.

Dozlama pompası sadece bu ürünün şişesinde bulunan memantin hidroklorür çözeltisi ile kullanılabilir, diğer maddeler ve kaplar için uygun değildir. Eğer pompa kullanım sırasında anlatılan şekilde çalışmaz ise, hasta doktoruna veya bir eczacıya danışmalıdır.

Dozlama pompası kullanıldıktan sonra kilitlemelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç San. A.Ş.
Okmeydanı, Boruçiçeği Sok. No:16
34382 Şişli- İSTANBUL
Tel no : (0212) 220 64 00
Faks no : (0212) 222 57 06

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

216/31

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 11.07.2008

Ruhsat yenileme tarihi : 17.02.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

28.08.2015