

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEMAX tedavi başlangıç paketi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

DEMAX tedavi başlangıç paketi içeriğinde bulunan;

Demax 5mg film tablet, 4.155mg memantine eşdeğer 5mg memantin HCl içerir.
Demax 10mg film tablet, 8.31mg memantine eşdeğer 10mg memantin HCl içerir.
Demax 15mg film tablet, 12.465mg memantine eşdeğer 15mg memantin HCl içerir.
Demax 20mg film tablet, 16.62mg memantine eşdeğer 20mg memantin HCl içerir.

Yardımcı maddeler:

DEMAX tedavi başlangıç paketi içeriğinde bulunan;

Demax 5mg film tablet, 3.00 mg kroscarmelloz sodyum içerir.
Demax 10mg film tablet, 6.00 mg kroscarmelloz sodyum içerir.
Demax 15mg film tablet, 9.00 mg kroscarmelloz sodyum içerir.
Demax 20mg film tablet, 12.00 mg kroscarmelloz sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Demax 5mg film tablet: Beyaz, oval bikonveks film tablettir.
Demax 10mg film tablet: Beyaz, ortaya doğru incelen bikonveks, her iki yüzü çentikli film tablettir.
Demax 15mg film tablet: Açık kahverengi, oval, bikonveks film kaplı tablettir.
Demax 20mg film tablet: Pembe renkte, oval bikonveks film tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı tedavisinde endikedir.

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 yapılmalıdır.

Memantin tolere edilmesi ve dozlaması, tercihen tedavi başlangıcından sonraki üç 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 artlık olmadığına dair bir kanıt varlığında veya hasta tedaviyi tolere etmiyorsa memantinin bırakılması düşünülmelidir.

Yetişkinler:

Maksimum günlük doz 20 mg'dir.

Yan etki riskini azaltmak için, idame dozu ilk üç hafta boyunca, haftada 5 mg'lık artışlarla şu şekilde yapılmalıdır:

1. Hafta (1-7. gün):

Tedaviye 5 mg'lık günlük dozla başlanır (1 DEMAX 5 mg film tablet) ve bir hafta devam edilir.

2.Hafta (8-14. gün):

İkinci hafta günde bir defa 10 mg (1 DEMAX 10 mg film tablet) kullanılır.

3.Hafta (15-21. gün):

Üçüncü hafta günde bir defa 15 mg (1 DEMAX 15 mg film tablet) kullanılır.

4. Hafta:

Dördüncü haftadan itibaren tedaviye, günde bir defa 20 mg'lık (1 tablet DEMAX 20 mg film tablet) idame dozu ile devam edilir.

İdame dozu:

Önerilen günlük idame dozu 20 mg'dır.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir. DEMAX her gün aynı saatte kullanılmalıdır. Tabletler besin alımından bağımsız olarak (aç ya da tok karnına) 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 arttırılabilir. 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 ayarlamasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımı önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

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

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 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. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İdrar pH'sını yükselten faktörler var ise (Bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler) 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 tübüler asidoz (RTA) veya *Proteus bacteria*'nın neden olduğu ciddi üriner sistem enfeksiyonları ile de yükselebilir.

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

Her DEMAX 5/10/15/20 mg film tablet, sırayla 3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg kroskarmelloz sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

- Memantin'in 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. Memantin'in antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanımı; etkilerini modifiye edebilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.
- Toksik psikoz riski nedeni ile memantin'in 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 ve 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, hidroklorotiazid (HCT) veya HCT'li herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, HCT serum seviyesinde azalma izlenmesi muhtemeldir.
- Nedensel bir ilişki kurulmamış olsa da oral antikoagülanlarla birlikte tedavi edilen hastalar için protrombin zamanının veya uluslararası normalleştirme oranının (INR) 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 donepezil arasında anlamlı bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

Genç sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir klinik çalışmada, memantin 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 C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Memantin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin klinik bilgi mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Memantin gebelikte kullanımına ilişkin klinik bilgi mevcut değildir.

DEMAX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Memantin'in üreme üzerine herhangi bir yan etkisi bildirilmemiştir. 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 olabilir. Buna ilave olarak, memantin reaktiviteyi değiştirebilir. Bu nedenle ayaktan tedavi gören hastaların, araba veya makine kullanırken 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), hipertansiyon (%4.1-%2.8).

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Hipersensitivite

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uyuklama hali

Yaygın olmayan: Konfüzyon, halüsinasyon*

Bilinmiyor: Psikotik reaksiyonlar**

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik hali, 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 hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kabızlık

Yaygın olmayan: Kusma

Bilinmiyor: Pankreatit**

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Artmış karaciğer fonksiyon testi

Bilinmeyen: Hepatit

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 ilişkilendirilmiştir. Pazarlama sonrası deneyimlerde, memantin ile tedavi edilen hastalarda bu olaylar bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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

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: Anti-demans ilaçları

ATC kodu: N06DX01

Özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerindeki glutamaterjik nörotransmisyon fonksiyon bozukluğunun, nörodejeneratif demanslarda semptomların ortaya çıkması ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu dair gittikçe artan sayıda kanıt 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 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 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 istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel 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 (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 ¹⁴C-memantin ile yapılan bir çalışmada, dozun ortalama %84'ü 20 gün içinde geri kazanılmakla birlikte, %99'dan fazlası renal yoldan atılmıştır.

Eliminasyon:

Memantin terminal yarı ömrü $t_{1/2}$ 60-100 saattir. Monoeksponansiyel biçimde elimine olur. Normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerde, toplam klerens (Kltot) 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. Memantinin renal eliminasyon hızı alkali idrar koşullarında 7-9 faktör azaltılabilir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). İdrar alkalizasyonu, diyetdeki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryen diyet 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.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler:

Günlük 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 güvenilirlik verileri

Sıçanlarda yapılan kısa dönem çalışmalarda, memantin benzeri diğer NMDA-antagonistleri, 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 ilişkin pulmoner makrofajlardaki fosfolipidoz, kemirgenlerde gözlemlenmiştir. Bu etki, katyonik amfililik 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 karsinojenite 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

DEMAX 5mg film tablet:

Mikrokristalin Selüloz (Tip 200)

Kroskarmelloz sodyum

Kolloidal Silikon dioksit (Aerosil 200)

Magnezyum stearat

Film kaplama maddesi: Opadry II White (85F18422) (Polivinil alkol GL-05FS, titanyum dioksit, makrogol / PEG 3350, sarı demir oksit, kırmızı demir oksit, siyah demir oksit, talk)

DEMAX 10mg film tablet:

Mikrokristalin Selüloz (Tip 200)

Kroskarmelloz sodyum

Kolloidal Silikon dioksit (Aerosil 200)

Magnezyum stearat

Film kaplama maddesi: Opadry II White (85F18422) (Polivinil alkol GL-05FS, titanyum dioksit, PEG 3350, talk)

DEMAX 15mg film tablet:

Mikrokristalin Selüloz (Tip 200)

Kroskarmelloz sodyum

Kolloidal Silikon dioksit (Aerosil 200)

Magnezyum stearat

Film kaplama maddesi: Opadry II Orange (85F23718) (Polivinil alkol GL-05FS, titanyum dioksit, makrogol / PEG 3350, sarı demir oksit, kırmızı demir oksit, siyah demir oksit, talk)

DEMAX 20mg film tablet:

Mikrokristalin Selüloz (Tip 200)

Kroskarmelloz sodyum

Kolloidal Silikon dioksit (Aerosil 200)

Magnezyum stearat

Film kaplama maddesi: Opadry II Pink (85F240025) (Polivinil alkol GL-05FS, titanyum dioksit, makrogol / PEG 3350, sarı demir oksit, kırmızı demir oksit, talk)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

PVC-PE-PVDC / Al blister

Kutuda;

7 adet DEMAX 5mg film tablet

7 adet DEMAX 10mg film tablet

7 adet DEMAX 15mg film tablet

7 adet DEMAX 20mg film tablet

olmak üzere 28 film tabletlik ambalajlarda.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.ř.

Reřitpařa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4

34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul

0212 – 366 84 00

0212 – 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

235/11

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.09.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ