

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MELANDA® başlangıç paketi

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

MELANDA® başlangıç paketi içeriğinde bulunan,

MELANDA® 5 mg film tablet; 4,155 mg memantine eşdeğer 5 mg memantin HCl içerir.  
MELANDA® 10 mg film tablet; 8,31 mg memantine eşdeğer 10 mg memantin HCl içerir.  
MELANDA® 15 mg film tablet; 12,465 mg memantine eşdeğer 15 mg memantin HCl içerir.  
MELANDA® 20 mg film tablet; 16,62 mg memantine eşdeğer 20 mg memantin HCl içerir.

#### Yardımcı maddeler:

MELANDA® başlangıç paketi içeriğinde bulunan,

MELANDA® 5 mg film tablet; 1,25 mg kroscarmelloz sodyum ve sodyum lauril sülfat içerir.  
MELANDA® 10 mg film tablet; 145,00 mg laktoz monohidrat içerir.  
MELANDA® 15 mg film tablet; 3,75 mg kroscarmelloz sodyum içerir.  
MELANDA® 20 mg film tablet; 5,00 mg kroscarmelloz sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

MELANDA® başlangıç paketi içeriğinde bulunan,

MELANDA® 5 mg film tablet: Oval, beyaz renkli, film kaplı tabletlerdir.

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

MELANDA® 15 mg film tablet: Oval, koyu sarı renkli, film kaplı tabletlerdir.

MELANDA® 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

Orta ve şiddetli evre 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 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 (1-7 gün):**

Hasta 7 gün boyunca, günde, bir 5 mg film tablet (1 tablet, MELANDA® Başlangıç Paketi içeriğinde yer alan MELANDA® 5 mg film tablet) almalıdır.

**2.Hafta (8-14 gün):**

Hasta 7 gün boyunca, günde, bir 10 mg film tablet (1 tablet, MELANDA® Başlangıç Paketi içeriğinde yer alan, MELANDA® 10 mg film tablet) almalıdır.

**3.Hafta (15-21 gün):**

Hasta 7 gün boyunca, günde, bir 15 mg film tablet (1 tablet, MELANDA® Başlangıç Paketi içeriğinde yer alan MELANDA® 15 mg film tablet) almalıdır.

**4. Hafta:**

Hasta her gün, günde, bir 20 mg film tablet (1 tablet, MELANDA® Başlangıç Paketi içeriğinde yer alan MELANDA® 20 mg film tablet) almalıdır.

**İdame dozu:**

Önerilen günlük idame dozu 20 mg'dır.

**Uygulama şekli:**

MELANDA® günde bir defa ve her gün aynı saatte alınmalıdır. Tabletler yemeklerle veya ayrı olarak alınabilir.

**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 şoşuluyla, 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 şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child- Pugh A ve Child-Pugh B) doz ayarlaması gerekmez. 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 etkinliği saptanmamıştır. Bu nedenle, 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

**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 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 Eliminasyon*) 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 yükseltilir.

Birçok klinik çalışmada yakın tarihte geçirilmiş 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.

MELANDA® Başlangıç Paketi içeriğinde bulunan MELANDA® 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 içeriğinde bulunan MELANDA® 5 mg film tablet; 1,25 mg kroskarmelloz sodyum ve sodyum lauril sülfat içerir. MELANDA® 15 mg film tablet; 3,75 mg kroskarmelloz sodyum içerir. MELANDA® 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:

- Memantin'in etki şekli sebebiyle; L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinergiklerin etkileri, memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldığında artabilir. Barbitüratların ve nöroleptiklerin etkilerini azaltabilir. Memantin'in antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanımı; etkilerini modifiye edebilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.
- Farmakotoksik 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 fenitoin'in kombine kullanımının olası riskine ilişkin yayınlanmış bir tane vaka raporu bulunmaktadır.

- Amantadin ile aynı renal katyonik taşıyıcı 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 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 antikoagulanlarla 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 doz farmakokinetik çalışmalarında, memantin ile gliburit/metformin kombinasyonu veya donepezil arasında hiçbir 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 sülfasyonunu *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

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Veri mevcut değildir.

##### **Gebelik dönemi**

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.

MELANDA® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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 güvenilirlik 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 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 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 klinik çalışmalarından ve tıbbin 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 ( $< 1/10,000$ ), bilinmeyen (mevcut veriden tahmin edilemeyen).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın olmayan	Mantar enfeksiyonları
Bağışıklık sistemi bozuklukları	Yaygın	Hipersensitivite
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	Uyuklama hali
	Yaygın olmayan	Konfüzyon
	Yaygın olmayan	Halüsinasyon <sup>1</sup>
	Bilinmeyen	Psikotik reaksiyonlar <sup>2</sup>
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 <sup>2</sup>
Hepato-bilier hastalıklar	Yaygın	Artmış karaciğer fonksiyon testi
	Bilinmeyen	Hepatit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın olmayan	Yorgunluk

1 Halüsinasyonlar çoğunlukla şiddetli Alzheimer hastalarında gözlemlenmiştir.

2 Pazarlama 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.

#### 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. İlaç 140 mg'ın altında veya bilinmeyen dozda alan hastalar, 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 standart 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. tmax değeri 3-8 saattir. Memantin emilimi gıda alımından etkilenmez.

**Dağılım:** Günlük olarak alınan 20 mg dozlar, 70–150 ng/ml (0.5–1  $\mu\text{mol}$ ) 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  $^{14}\text{C}$ -memantin ile 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 ( $\text{Cl}_{\text{tot}}$ ) 170 ml/dak/1.73  $\text{m}^2$ 'dir ve toplam renal klerensin bir kısmı tübül sekresyon ile sağlanır.

Renal klerens, muhtemelen katyon nakil proteinleri vasıtasıyla, tübül 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 ilişkisi:** 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 NMDAantagonistleri 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 nekroza 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, özgül 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 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

MELANDA® başlangıç paketi içeriğinde bulunan,

MELANDA® 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® 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® 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® 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

MELANDA® Başlangıç Paketi Kutuda;

7 adet MELANDA® 5 mg film tablet,

7 adet MELANDA® 10 mg film tablet,

7 adet MELANDA® 15 mg film tablet,

7 adet MELANDA® 20 mg film tablet,

olmak üzere, 28 film tabletlük 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.

Yeşilce Mahallesi

Doğa Sokak No:4

34418 Kağıthane/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**

-