

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mantomed 10 mg comprimate filmate  
Mantomed 20 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Mantomed 10 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 10 mg, echivalent cu memantină 8,31 mg.

Mantomed 20 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de memantină 20 mg, echivalent cu memantină 16,62 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Mantomed 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate biconvexe, în formă de capsulă, de culoare galbenă, cu o linie mediană pe ambele fețe, cu dimensiuni de 5,6 x 11,1 mm.

Comprimatele filmate pot fi divizate în doze egale.

Mantomed 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, cu diametrul de 10,3 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților adulți cu boală Alzheimer, de intensitate moderată până la severă.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul demenței Alzheimer. Terapia trebuie începută doar dacă este disponibilă o persoană care îngrijește pacientul și care va monitoriza cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient. Diagnosticul trebuie stabilit conform ghidurilor actuale de practică medicală.

Toleranța și doza de memantină trebuie evaluate la intervale regulate de timp, de preferat în primele trei luni de la începerea tratamentului.

În consecință, beneficiul terapeutic al tratamentului cu memantină și toleranța pacientului la tratament trebuie evaluate la intervale regulate de timp, în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. Tratamentul poate fi menținut atât timp cât se poate evidenția un beneficiu terapeutic și pacientul tolerează tratamentul cu memantină. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare atunci când nu mai sunt dovezi ale

prezenței unui efect terapeutic sau dacă pacientul nu tolerează tratamentul.

*Adulți:*

**Ajustarea dozei**

Doza maximă zilnică este de 20 mg pe zi. Pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor adverse, doza de întreținere este determinată prin creștere progresivă cu câte 5 mg pe săptămână în primele 3 săptămâni, după cum urmează:

**Săptămâna 1 (zilele 1-7):**

Pacientul trebuie să ia o jumătate de comprimat filmat de 10 mg (5 mg) pe zi, timp de 7 zile.

**Săptămâna 2 (zilele 8-14):**

Pacientul trebuie să ia un comprimat filmat de 10 mg (10 mg) pe zi, timp de 7 zile.

**Săptămâna 3 (zilele 15-21):**

Pacientul trebuie să ia 1 ½ comprimate filmate de 10 mg (15 mg) pe zi, timp de 7 zile.

**Din săptămâna 4:**

Pacientul trebuie să ia două comprimate filmate de 10 mg sau un comprimat filmat de 20 mg (20 mg) pe zi.

**Doza de întreținere**

Doza de întreținere recomandată este de 20mg pe zi.

*Pacienți vârstnici:*

Pe baza studiilor clinice, doza recomandată pentru pacienții cu vârsta peste 65 ani este de 20 mg pe zi (două comprimate filmate o dată pe zi), după cum a fost descris mai sus.

*Copii și adolescenți:*

Nu sunt date disponibile.

*Insuficiență renală:*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min) nu se impune ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 30-49 ml/min) doza zilnică trebuie să fie de 10 mg. Dacă în cursul a cel puțin 7 zile de tratament dozele au fost bine tolerate, acestea pot fi crescute până la 20 mg pe zi în concordanță cu schema de ajustare standard. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 5 -29 ml/min) doza zilnică trebuie să fie de 10 mg.

*Insuficiență hepatică:*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh A și Child-Pugh B), nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date privind utilizarea memantinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Administrarea Mantomed nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

**Mod de administrare**

Mantomed trebuie administrat oral o dată pe zi și trebuie luat în același moment în fiecare zi. Comprimatele filmate pot fi administrate cu sau fără alimente.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă administrarea cu precauție la pacienții cu epilepsie, antecedente de convulsii sau la pacienții cu factori predispozanți pentru epilepsie.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a antagoniștilor N-metil-D-aspartatului (NMDA), cum sunt amantadina, ketamina sau dextrometorfanul. Aceste substanțe acționează pe același sistem de receptori ca și memantina și, ca urmare, reacțiile adverse [mai ales cele cu privire la sistemul nervos central, (SNC)] pot fi mai frecvente sau mai pronunțate (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

Unii factori care pot crește pH-ul urinar (vezi pct. 5.2 -Eliminare) pot face necesară monitorizarea atentă a pacientului. Acești factori includ modificări radicale ale dietei, de exemplu trecerea de la o dietă pe bază de carne la o dietă vegetariană sau ingestia unor cantități mari de antiacide care alcalinizează conținutul gastric. De asemenea, pH-ul urinar poate fi crescut din cauza acidozei tubulare renale (ATR) sau a infecțiilor tractului urinar severe, determinate de bacteria *Proteus*.

Din majoritatea studiilor clinice, au fost excluși pacienții cu infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă decompensată (clasele III-IV NYHA) sau hipertensiune arterială necontrolată terapeutic. Prin urmare, sunt disponibile puține date cu privire la aceste grupe de pacienți; pacienții cu aceste afecțiuni trebuie monitorizați cu atenție.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „fără sodiu”.

### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Din cauza efectelor farmacologice ale memantinei și mecanismului său de acțiune, pot să apară următoarele interacțiuni:

- Modul de acțiune sugerează că efectele L-dopa, agoniștilor dopaminergici și anticolinergicilor pot fi potențate de către tratamentul concomitent cu antagoniști ai NMDA, cum este memantina. Efectele barbituricelor și neurolepticelor pot fi reduse. Administrarea concomitentă a memantinei cu antispastice, dantrolen sau baclofen, poate modifica efectele acestora și poate fi necesară o ajustare a dozelor.

- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a memantinei cu amantadină, din cauza riscului de psihoză farmacotoxică. Ambele substanțe active sunt antagoniști ai NMDA, înrudite din punct de vedere chimic. Acest lucru poate fi valabil și pentru ketamină și dextrometorfan (vezi, de asemenea, pct. 4.4). De asemenea, există un raport de caz publicat cu privire la riscul posibil în cazul administrării concomitente de memantină și fenitoină.

- Alte substanțe active cum sunt cimetidina, ranitidina, procainamida, chinidina, chinina și nicotina, care utilizează același sistem de transport renal cationic ca și amantadina, pot, de asemenea, interacționa cu memantina, determinând un risc potențial de creștere a concentrațiilor plasmatiche.

- Există posibilitatea reducerii concentrației plasmatiche a hidroclorotiazidei (HCT) atunci când memantina se administrează concomitent cu HCT sau cu orice alte medicamente care au în compoziție HCT.

- În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului s-au raportat cazuri izolate de creștere a valorilor testelor pentru timpul de protrombină, raportat la timpul de protrombină de control (INR), la pacienții tratați concomitent cu warfarină. Deși nu s-a stabilit relația cauzală, monitorizarea atentă a timpului de protrombină sau a INR este recomandabilă la pacienții tratați concomitent cu anticoagulante orale.

În studiile de farmacocinetică cu doză unică efectuate la voluntari tineri sănătoși, nu au fost remarcate interacțiuni relevante între substanțele active memantină și gliburidă/metformină sau donezepil.

Într-un studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși tineri, nu s-au observat efecte relevante ale memantinei asupra farmacocineticii galantaminei.

*In vitro*, memantina nu inhibă CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooxigenaza cu cofactor flavinic, epoxid hidrolaza sau sulfatarea.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina:

Cu privire la utilizarea memantinei la femeile gravide există un număr limitat de date iar pentru anumite situații nu există date. Studiile la animale au evidențiat un potențial de reducere a creșterii intrauterine, în cazul expunerii la concentrații

identice sau ușor mai mari decât cele atinse la doze terapeutice la om (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Memantina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

##### Alăptarea:

La om, nu se cunoaște dacă memantina este excretată în laptele matern, dar luând în considerare liposolubilitatea sa, aceasta este probabil să se întâmple. Femeile care utilizează memantină nu trebuie să alăpteze.

##### Fertilitate

Nu se cunosc reacții adverse ale memantinei cu privire la fertilitatea femeii și a bărbatului.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

De obicei, boala Alzheimer moderată până la severă determină afectarea capacității de a conduce vehicule și compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, Mantomed are o influență minoră până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, de aceea pacienții tratați în ambulator trebuie avertizați să fie deosebit de atenți.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice privind demența ușoară până la severă, care au inclus 1784 pacienți cărora li s-a administrat memantină și 1595 pacienți cărora li s-a administrat placebo, incidența generală a reacțiilor adverse determinate de memantină nu a fost diferită față de cea a celor determinate de placebo; reacțiile adverse au fost, de obicei, de severitate ușoară până la moderată. Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent, cu o incidență mai mare în cadrul grupului căruia i s-a administrat memantină, comparativ cu grupul căruia i s-a administrat placebo, au fost amețeli (6,3% față de 5,6%), cefalee (5,2% față de 3,9%), constipație (4,6% față de 2,6%), somnolență (3,4% față de 2,2%) și hipertensiune arterială (4,1% față de 2,8%).

##### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse menționate în tabelul de mai jos au fost centralizate în cadrul studiilor clinice efectuate cu memantină și după punerea acesteia pe piață.

Reacțiile adverse sunt grupate conform clasificării MeDRA pe aparate, sisteme și organe, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frecvente (<math>\geq 1/100</math> și <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Mai puțin frecvente (<math>\geq 1/1000</math> și <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10000</math> și <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Foarte rare (<math>&lt; 1/10000</math>)</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Infecții și infestări			Infecții fungice			
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate la medicament				
Tulburări psihice		Somnolență	Confuzie Halucinații <sup>1</sup>			Reacții psihotice <sup>2</sup>
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli Tulburări de echilibru	Mers anormal		Convulsii	
Afecțiuni cardiovasculare			Insuficiență cardiacă			
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	Tromboză venoasă/ tromboembolism			
Afecțiuni respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee				
Tulburări gastro-intestinale		Constipație	Vărsături			Pancreatită <sup>2</sup>
Tulburări hepatobiliare		Valori crescute ale testelor funcționale hepatice				Hepatită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Cefalee	Oboseală			

<sup>1</sup> Halucinațiile au fost observate în principal la pacienții cu boală Alzheimer severă.

<sup>2</sup> Cazuri izolate raportate în perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului.

Boala Alzheimer a fost asociată cu depresie, idei suicidare și suicid. În perioada care a urmat punerii pe piață a medicamentului aceste evenimente au fost raportate la pacienții tratați cu Mantomed.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Este disponibilă doar o experiență limitată provenind din studii clinice și din experiența de după punerea pe piață a medicamentului cu privire la supradozaj.

#### Simptome

Administrarea de doze relativ mari (200 mg și respectiv 105 mg pe zi, timp de 3 zile) a fost asociată fie numai cu simptome de oboseală, stare de slăbiciune și/sau diaree fie nu a existat simptomatologie. În cazurile de supradozaj cu doze mai mici de 140 mg sau cu doze necunoscute, pacienții au manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central (stare de confuzie, astenie, somnolență, vertij, stare de agitație, agresivitate, halucinații și tulburări de mers) și/sau simptome gastro-intestinale (vărsături și diaree).

În cel mai sever caz de supradozaj, pacientul a supraviețuit în cazul ingerării orale a unei doze totale de 2000 mg memantină și a prezentat manifestări la nivelul sistemului nervos central (comă timp de 10 zile și, mai târziu, diplopie și agitație). Pacientului i s-a administrat tratament simptomatic și s-a efectuat plasmafereză. Pacientul s-a recuperat fără sechele permanente.

Într-un alt caz de supradozaj sever, pacientul a supraviețuit și s-a recuperat. Acesta utilizase o doză de 400 mg memantină. Pacientul a manifestat simptome la nivelul sistemului nervos central cum sunt stare de neliniște, psihoză, halucinații vizuale, tendință la convulsii, somnolență, stupoare și pierdere a conștienței.

#### Tratament

În caz de supradozaj tratamentul trebuie să fie simptomatic. Nu este disponibil un antidot specific pentru intoxicație sau supradozaj. Procedurile clinice standard de îndepărtare a substanței active trebuie utilizate după caz, de exemplu: lavajul gastric, administrarea de cărbune medicinal (întreruperea posibilității recirculării entero-hepatice), acidifierea urinei, diureza forțată.

În cazul semnelor și simptomelor de hiperstimulare generală a sistemului nervos central (SNC), trebuie luat în considerare tratament clinic simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tratamentul demenței, codul ATC: N06DX01.

Există un număr tot mai mare de dovezi conform cărora tulburările neurotransmisiei glutamatergice, în special la nivelul receptorilor NMDA, contribuie atât la simptomatologia cât și la evoluția bolii, în cazul demenței neurodegenerative.

Memantina este un antagonist necompetitiv, voltaj-dependent al receptorului NMDA, având o afinitate

moderată. Memantina modulează efectele concentrațiilor patologic crescute ale glutamatului, cu efect tonic, care pot determina disfuncții neuronale.

#### Studii clinice cu privire la eficacitate

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie la un grup de pacienți cu boală Alzheimer de intensitate moderată până la severă (valori inițiale ale scorurilor totale la MMSE, mini testul pentru examinarea stării mentale (MMSE), de 3-14) au fost incluși 252 pacienți tratați ambulatoriu. Studiul a arătat efectele benefice ale tratamentului cu memantină, comparativ cu administrarea de placebo, la 6 luni [(analiza cazurilor observate pe baza interviului medicului cu privire la impresia modificărilor (CIBICplus):  $p=0,025$ ; studiul global privind boala Alzheimer – activități zilnice (ADCS-ADLsev):  $p=0,003$ ; baterie de teste pentru afectare severă (SIB):  $p=0,002$ ].

Într-un studiu pivot efectuat cu monoterapie, privind utilizarea memantinei în tratamentul bolii Alzheimer de intensitate ușoară până la moderată (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 10-22) au fost incluși 403 pacienți. Pacienții cărora li s-a administrat memantină au obținut rezultate semnificativ statistic mai bune decât cei cărora li s-a administrat placebo, în ceea ce privește criteriile de evaluare principale finale: scală de evaluare a bolii Alzheimer (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) și CIBICplus ( $p=0,004$ ) la ultima evaluare înainte de părăsirea studiului, în săptămâna 24 (LOCF). Într-un alt studiu cu monoterapie au fost randomizați un număr total de 470 pacienți cu boală Alzheimer de intensitate ușoară până la moderată (valori inițiale ale scorurilor totale MMSE de 11-23). Într-o analiză primară definită ca prospectivă, nu a fost atinsă semnificația statistică în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare a eficacității, în săptămâna 24.

O metaanaliză a datelor provenind de la pacienții cu boală Alzheimer de intensitate moderată până la severă (scoruri totale MMSE < 20) incluși în șase studii de fază III, controlate cu placebo, cu durată de 6 luni (incluzând studiile efectuate la pacienții cărora li se administrează monoterapie și studiile efectuate la pacienți tratați cu o doză stabilă de inhibitori ai acetilcolinesterazei) au evidențiat că a existat un efect semnificativ statistic în favoarea tratamentului cu memantină în domeniul cognitiv, global și funcțional. Când au fost identificați pacienți care prezentau agravări concomitente ale statusului cu privire la toate cele trei domenii, rezultatele au arătat un efect statistic semnificativ al memantinei în prevenirea agravării bolii, pacienții cărora li s-a administrat placebo și care au prezentat agravare în toate cele 3 domenii fiind de două ori mai mulți decât cei tratați cu memantină (21% comparativ cu 11%,  $p<0,0001$ ).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție:

Memantina are o biodisponibilitate absolută de aproximativ 100%.  $t_{max}$  este cuprins între 3 și 8 ore. Nu există nicio dovadă conform căreia alimentele influențează absorbția memantinei.

#### Distribuție:

Administrarea de doze zilnice de 20 mg a determinat concentrații plasmatice la starea de echilibru ale memantinei cu valori cuprinse între 70 și 150 ng/ml (0,5-1  $\mu\text{mol/l}$ ), cu variații interindividuale mari. În cazul administrării unor doze de 5 mg până la 30 mg pe zi s-a obținut o valoare medie a raportului concentrațiilor lichid cefalorahidian (LCR)/plasmă de 0,52. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 10 l/kg. Aproximativ 45% din cantitatea de memantină se leagă de proteinele plasmatice.

#### Metabolizare:

La om, aproximativ 80% din memantina circulantă se găsește sub formă nemodificată. La om, metaboliții principali sunt N-3,5-dimetil-gludantan, un amestec izomeric de 4- și 6-hidroxi memantină și 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Niciunul dintre acești metaboliți nu prezintă activitate antagonistă asupra NMDA. *In vitro*, nu a fost decelat niciun metabolit ca rezultat al metabolizării prin intermediul citocromului P450. Într-un studiu în care s-a utilizat memantină marcată cu  $^{14}\text{C}$ , administrată oral, o valoare medie de 84%

din doza administrată a fost recuperată în decurs de 20 zile, din care peste 99% a fost excretată pe cale renală.

#### Eliminare:

Memantina este eliminată monoexponențial, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare cuprins între 60 și 100 ore. La voluntarii cu funcție renală normală, clearance-ul total ( $Cl_{tot}$ ) a fost de 170 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>, iar o parte din clearance-ul renal total este realizat prin secreție tubulară.

De asemenea, calea renală de eliminare implică și reabsorbția tubulară, mediată probabil de proteinele de transport ale cationilor. În cazul alcalinizării urinei, viteza de eliminare renală a memantinei poate fi redusă cu un factor de 7 - 9 (vezi pct. 4.4). Alcalinizarea urinei poate fi efectul unor modificări radicale ale dietei, de exemplu trecerea de la o dietă pe bază de carne la cea vegetariană sau poate fi obținută prin ingestia unor cantități mari de antiacide, care alcalinizează conținutul gastric.

#### Liniaritate:

Studiile efectuate la voluntari au demonstrat o farmacocinetică liniară, în cazul administrării de doze cuprinse între 10 mg și 40 mg.

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamică:

La om, în cazul administrării unei doze de memantină de 20 mg pe zi, concentrațiile în lichidul cefalorahidian corespund valorii  $k_i$  (constanta de inhibare) a memantinei, care este de 0,5 μmol în cortexul frontal.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile de scurtă durată efectuate la șobolan, memantina, ca orice alt antagonist NMDA, a indus vacuolizare neuronală și necroză (leziuni Olney) doar după administrarea unor doze care au determinat atingerea unor valori foarte mari ale concentrațiilor plasmatice maxime. Ataxia și alte semne preclinice au precedat vacuolizarea și necroza. Deoarece efectele nu au fost observate nici în studiile de lungă durată efectuate la rozătoare și nici în cele efectuate la non-rozătoare, relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

În studiile de toxicitate după administrarea de doze repetate au fost observate inconstant modificări oculare la rozătoare și la câine, dar nu și la maimuță. În studiile clinice efectuate cu memantină, examinările oftalmoscopice specifice nu au evidențiat nicio modificare oculară.

La rozătoare s-a observat fosfolipidoză în macrofagele pulmonare, indusă de acumularea de memantină în lizozomi. Acest efect este cunoscut și pentru alte substanțe active cu proprietăți cationice amfifile. Este posibilă o corelație între această acumulare și vacuolizarea observată la nivel pulmonar. Acest efect a fost observat la rozătoare numai în cazul utilizării unor doze mari. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Nu s-au observat efecte genotoxice după efectuarea testelor standard cu memantină. Nu există dovezi ale unor efecte carcinogene în studiile efectuate pe toată durata vieții la șoarece și șobolan.

Memantina nu s-a dovedit teratogenă la șobolan și iepure, chiar în cazul administrării de doze toxice materne și nu s-au observat reacții adverse ale memantinei asupra fertilității. La șobolan, s-a evidențiat reducerea creșterii fetușilor, la expuneri cu valori identice sau puțin mai mari decât cele atinse la om în cazul utilizării dozelor terapeutice.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**



Nucleu:  
Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

Film:  
Hipromeloză  
Dioxid de titan (E 171)  
Magrogol 400  
Oxid galben de fer (E 172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate sunt ambalate în blistere din PVC-PE-PVDC/Al sau blistere din PA-Al-PVC/Al. Comprimatele filmate sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 30, 50, 56, 60, 70, 100, 112 sau 1000 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medochemie Ltd  
1-10 Constantinoupoleos street, 3011, Limassol,  
Cipru

## **8. NUMĂRELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12458/2019/01-20  
12459/2019/01-20

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Decembrie 2014  
Reînnoirea autorizației – Septembrie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2023