

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Memantine Grindeks, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg memantyny chlorowodoru, odpowiadający 8,3 mg memantyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki powlekana zawiera 166,44 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Białe lub białawe, obustronnie wypukłe, podłużne tabletki powlekane z zaokrąglonymi końcami, wklęsłe pośrodku, z rowkiem dzielącym po obu stronach. Rozmiar tabletki: długość około 12,7 mm, wysokość 3,7 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Umiarkowana i ciężka choroba Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w diagnostyce i terapii choroby Alzheimera.

Leczenie można rozpocząć tylko wówczas, gdy osoba sprawująca opiekę zapewni stały nadzór nad przyjmowaniem produktu leczniczego przez pacjenta. Rozpoznanie należy postawić zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi. Należy regularnie oceniać tolerancję i dawkowanie memantyny, szczególnie w ciągu pierwszych trzech miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Następnie należy regularnie oceniać działanie terapeutyczne memantyny oraz tolerancję leczenia pacjenta zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi. Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo jak utrzymuje się korzystne działanie terapeutyczne i pacjent dobrze toleruje leczenie memantyną. Przerwanie leczenia należy rozważyć, gdy brak oznak działania terapeutycznego lub w przypadku złej tolerancji leczenia.

Dawkowanie

Dorośli

Dostosowywanie dawki

Maksymalna dawka dobową to 20 mg. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, dawkę podtrzymującą osiąga się poprzez zwiększanie dawki o 5 mg na tydzień przez

pierwsze 3 tygodnie w następujący sposób:

Tabela 1 Dostosowywanie dawki

Tygodnie (dni)	Dawka
1. tydzień (dzień 1-7)	Pół 10 mg tabletki powlekanej (5 mg) na dobę, przez 7 dni.
2. tydzień (dzień 8-14)	Jedna 10 mg tabletki powlekanej (10 mg) na dobę, przez 7 dni..
3. tydzień (dzień 15-21)	Półtorej 10 mg tabletki powlekanej (15 mg) na dobę, przez 7 dni.
Od 4. tygodnia	Dwie 10 mg tabletki powlekane (20 mg) na dobę.

Dawka podtrzymująca

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie badań klinicznych określono, że dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat, zalecana dawka dobową wynosi 20 mg na dobę (dwie 10 mg tabletki powlekane raz na dobę), jak opisano powyżej.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) modyfikacja dawki nie jest wymagana. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) dawka dobową powinna wynosić 10 mg. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane przynajmniej przez 7 dni, dawka może być zwiększona do 20 mg na dobę zgodnie ze standardowym schematem zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 5-29 ml/min) dawka dobową powinna wynosić 10 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B w skali Child-Pugh) nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Nie ma dostępnych danych na temat stosowania memantyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się podawania produktu Memantine Grindeks u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania memantyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Podanie doustne. Memantine Grindeks należy podawać raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Tabletki powlekane można przyjmować z pokarmem lub bez niego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z padaczką, z drgawkami w wywiadzie lub u pacjentów z czynnikami predysponującymi do padaczki.

Należy unikać równoczesnego stosowania antagonistów kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), takich jak amantadyna, ketamina czy deksrometorfan. Środki te wywierają wpływ na ten sam układ receptorowy co memantyna i w związku z tym równoczesne podawanie tych środków może prowadzić do zwiększenia częstości występowania oraz nasilenia działań niepożądanych (głównie związanych z ośrodkowym układem nerwowym [OUN]) (patrz również punkt 4.5).

Należy uważnie monitorować stan pacjentów, u których występują czynniki, mogące prowadzić do zwiększenia pH moczu (patrz punkt 5.2 „Eliminacja”). Do czynników tych należą: drastyczne zmiany diety, np. diety mięsnej na wegetariańską lub przyjmowanie dużych dawek preparatów alkalinizujących treść żołądkową. Przyczyną zwiększenia pH moczu może być również nerkowa kwasica cewkowa oraz ciężkie infekcje dróg moczowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Proteus*.

Z większości badań klinicznych wykluczono pacjentów ze świeżo przebyłym zawałem mięśnia sercowego, z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca (NYHA III-IV) lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, w związku z czym dostępna jest jedynie ograniczona ilość danych dotycząca podawania memantyny tym pacjentom. Dlatego też pacjentów z tymi schorzeniami należy podczas leczenia poddać wnikliwej obserwacji.

Tabletki Memantine Grindeks zawierają laktozę (w postaci jednowodnej). Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na efekty farmakologiczne oraz mechanizm działania memantyny, mogą wystąpić następujące interakcje:

- Mechanizm działania wskazuje, że efekty L-dopy, agonistów receptorów dopaminergicznych oraz środków przeciwocholinergicznych mogą być zwiększone, gdy równocześnie podawani są antagoniści NMDA, tacy jak memantyna. Działanie barbituranów i neuroleptyków może ulec osłabieniu. Podawanie memantyny może modyfikować działanie stosowanych równocześnie leków zmniejszających napięcie mięśni szkieletowych, dantrolenu i baklofenu - konieczne może być dostosowanie ich dawki.
- Nie należy stosować równocześnie memantyny i amantadyny, gdyż wiąże się to z ryzykiem wystąpienia psychozy farmakotoksycznej. Obydwa produkty, o podobnej budowie chemicznej, są antagonistami NMDA. To samo może dotyczyć ketaminy i dekstrometorfanu (patrz również punkt 4.4). Opublikowano jeden opis przypadku dotyczący ryzyka związanego z równoczesnym stosowaniem memantyny i fenytoiny.
- Inne substancje czynne, takie jak cymetydyna, ranitydyna, prokainamid, chinidyna, chinina oraz nikotyna, w przypadku których w procesie wydalania bierze udział ten sam nerkowy układ transportu kationów, co w przypadku amantadyny, mogą także oddziaływać z memantyną, co może prowadzić do zwiększenia stężenia tych leków w osoczu.
- Może wystąpić zmniejszenie stężenia hydrochlorotiazynu (HCT) w surowicy, gdy memantyna stosowana jest jednocześnie z HCT lub jakimikolwiek produktami zawierającymi HCT.
- Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalized ratio* – INR) u pacjentów leczonych równocześnie warfaryną. Mimo, iż nie ustalono związku przyczynowego, wskazane jest ściśle monitorowanie czasu protrombinowego lub wartości INR u pacjentów leczonych równocześnie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

W badaniach farmakokinetycznych z pojedynczą dawką, u młodych zdrowych osób nie obserwowano istotnych interakcji pomiędzy substancjami czynnymi – memantyną, a gliburydem/metforminą lub donepezylem.

W badaniu klinicznym u młodych zdrowych osób nie obserwowano istotnego wpływu memantyny na farmakokinetykę galantaminy.

Memantyna *in vitro* nie hamuje aktywności enzymów cytochromu P 450 (CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A), monoooksygenazy zawierającej flawinę, ani hydrolazy epoksydowej lub sulfationowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania memantyny u kobiet w okresie

ciąży. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują na istnienie ryzyka zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, przy poziomach ekspozycji identycznych lub minimalnie wyższych od poziomów ekspozycji u ludzi (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Memantyny nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy memantyna przenika do mleka ludzkiego. Jednak jest to możliwe ze względu na lipofilne właściwości substancji. Kobiety przyjmujące memantynę nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim zazwyczaj powoduje upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Dodatkowo, Memantine Grindeks wywiera nieznaczny lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dlatego też należy ostrzec pacjentów ambulatoryjnych, aby zachowali szczególną ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego angażujących 1 784 pacjentów leczonych memantyną oraz 1 595 pacjentów, którym podawano placebo, ogólny wskaźnik częstości występowania działań niepożądanych nie różnił się znacząco w grupie przyjmującej memantynę, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo; działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które z większą częstością występowały w grupie leczonej memantyną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo były: zawroty głowy (odpowiednio 6,3% vs 5,6%), ból głowy (5,2% vs 3,9%), zaparcia (4,6% vs 2,6%), senność (3,4% vs 2,2%) i nadciśnienie tętnicze (4,1% vs 2,8%).

Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów narządowych, używając następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Działania niepożądane z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia psychiczne	Często	Senność
	Niezbyt często	Splątanie, omamy ¹
	Częstość nieznana	Reakcje psychotyczne ²
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, zaburzenia równowagi
	Niezbyt często	Nieprawidłowy chód
	Bardzo często	Drgawki
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Zakrzepica żylna/zatorowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcia

	Niezbyt często	Wymioty
	Częstość nieznana	Zapalenie trzustki ²
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zmęczenie

¹Omamy obserwowano głównie u pacjentów z ciężkim nasileniem choroby Alzheimera.

²Pojedyncze przypadki odnotowane po wprowadzeniu memantyny do obrotu.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi i samobójstwami. Po wprowadzeniu memantyny do obrotu zgłoszono takie działania u pacjentów leczonych memantyną.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49-21-301

Fax: + 48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem memantyny jest ograniczone.

Objawy

Relatywnie duże przedawkowanie (odpowiednio 200 mg i 105 mg na dobę w ciągu 3 dni) zostało powiązane z wystąpieniem jedynie zmęczenia, osłabienia i (lub) biegunki lub też objawy nie wystąpiły. W przypadkach przedawkowania poniżej 140 mg lub gdy dawka była nieznana u pacjentów obserwowano objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (splątanie, senność, zawroty głowy pochodzenia błędniokowego, pobudzenie, agresja, omamy oraz zaburzony chód) i (lub) żołądkowo-jelitowe (wymioty i biegunka).

W przypadku największego przedawkowania, pacjent przeżył zażycie doustne 2000 mg memantyny i wykazywał objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (śpiączka przez 10 dni, a później podwójne widzenie i pobudzenie). U pacjenta zastosowano leczenie objawowe oraz plazmaferezę, pacjent powrócił do zdrowia bez trwałych następstw.

W innym przypadku dużego przedawkowania, pacjent także przeżył i wyzdrowiał, po przyjęciu doustnie 400 mg memantyny. Wykazywał objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego takie jak: niepokój, psychoza, omamy wzrokowe, stan przeddrgawkowy, senność, stupor i utrata świadomości.

Leczenie

W przypadku przedawkowania leczenie powinno być objawowe. Nie jest dostępna specyficzna odtrutka. Standardowe procedury kliniczne dotyczące usunięcia substancji czynnej, np.: płukanie żołądka, podanie węgla leczniczego (przerwanie potencjalnego ponownego krążenia jelitowo-wątrobowego), zakwaszenie moczu, wymuszona diureza, powinny być odpowiednio zastosowane. W przypadku objawów przedmiotowych i podmiotowych ogólnej nadpobudliwości ośrodkowego układu nerwowego (OUN), powinno się rozważyć ostrożne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psychoanaleptyczne. Inne leki przeciw otępieniu, kod ATC: N06DX01.

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że zaburzenia neuroprzekąźnictwa glutaminergicznego, zwłaszcza w receptorach NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego), przyczyniają się zarówno do występowania objawów, jak i do postępu choroby w otępieniu neurodegeneracyjnym.

Memantyna jest zależnym od potencjału, o średnim powinowactwie, niekompetytywnym antagonistą receptora NMDA. Modyfikuje efekty patologicznie zwiększonych stężeń glutamianu, które mogą prowadzić do zaburzenia czynności neuronów.

Badania kliniczne

Kluczowe badanie z zastosowaniem memantyny w monoterapii w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (całkowita punktacja w skali Krótkiej Oceny Stanu Psychicznego (ang. *Mini-Mental State Examination* – MMSE) na początku badania wynosiła 3-14 punktów) obejmowało 252 pacjentów ambulatoryjnych. Badanie wykazało korzystny efekt leczenia memantyną w porównaniu do placebo w ciągu 6 miesięcy (analiza obserwowanych przypadków dla oceny funkcjonowania w oparciu o wywiad z pacjentem i opiekunem (ang. *Clinician's interview based impression of change* – CIBIC-plus): $p=0,025$; oceny wykonywania czynności życiowych w chorobie Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living* – ADCS-ADLsev): $p=0,003$; oceny zaburzeń funkcji poznawczych (ang. *severe impairment battery* – SIB): $p=0,002$).

Kluczowe badanie z zastosowaniem memantyny w monoterapii w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 10 do 22 punktów) obejmowało 403 pacjentów. U pacjentów leczonych memantyną zaobserwowano statystycznie znamienne lepszy efekt terapeutyczny niż u pacjentów przyjmujących placebo w pierwszorzędnym punkcie końcowym: podskala oceny zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale* – ADAS cog) ($p=0,003$) i CIBIC-plus ($p=0,004$) w 24 tygodniu na podstawie danych z ostatniej dokonanej obserwacji (ang. *Last Observation Carried Forward* – LOCF). W innym monoterapeutycznym badaniu dotyczącym leczenia choroby Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 11 do 23 punktów) zrandomizowano 470 pacjentów.

W prospektywnie definiowanej początkowej analizie, statystycznie istotne znaczenie nie zostało osiągnięte w pierwszorzędnym punkcie końcowym skuteczności, w 24 tygodniu.

Metaanaliza wyników leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania < 20 punktów) pochodzących z sześciu 6-miesięcznych, kontrolowanych placebo badań III fazy (badania z memantyną w monoterapii jak również w politerapii ze stałą dawką inhibitora acetylocholinesterazy) wykazały statystycznie znamienne lepszy efekt terapeutyczny memantyny w domenach funkcji poznawczych, ogólnej oceny klinicznej oraz codziennego funkcjonowania. Wyniki analizy pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie we wszystkich trzech domenach, wykazały statystycznie istotny lepszy efekt terapeutyczny memantyny w zakresie zapobiegania pogorszeniu; u dwukrotnie większej liczby pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu z pacjentami przyjmującymi memantynę nastąpiło pogorszenie we wszystkich trzech domenach (21% vs 11%, $p<0,0001$)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność memantyny wynosi około 100%. T_{max} występuje między 3 a 8 godziną od przyjęcia leku. Nie ma danych, które wskazywałyby na to, iż pokarm ma wpływ na wchłanianie memantyny.

Dystrybucja

Podawanie memantyny w dawkach dobowych 20 mg prowadzi do osiągnięcia stanu równowagi stężeń w osoczu w przedziale od 70 ng/ml do 150 ng/ml (0,5-1 μ mol), przy dużej zmienności osobniczej. W przypadku podawania memantyny w dawkach dobowych od 5 mg do 30 mg, obliczona średnia wartość współczynnika rozdziału płyn mózgowo-rdzeniowy/osocze wyniosła 0,52. Objętość dystrybucji wynosi około 10 l/kg. Memantyna wiąże się z białkami osocza w około 45%.

Metabolizm

U człowieka około 80% memantyny występuje w krążeniu w postaci niezmienionej. Głównymi metabolitami u człowieka są N-3,5-dimetylogludantan, mieszanina izomerów 4- i 6-hydroksymemantyny i 1-nitrozo-3,5-dimetyloadamantan. Metabolity te nie wykazują działania antagonistycznego w stosunku do NMDA. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono udziału układu enzymatycznego cytochromu P450 w przemianach metabolicznych.

W badaniu z użyciem podawanej doustnie, znakowanej ^{14}C -memantyny, odzyskano średnio 84% podanej dawki w ciągu 20 dni, z czego ponad 99% wydalone zostało przez nerki.

Eliminacja

Eliminacja memantyny jest procesem jednowykładniczym, a końcowy $t_{1/2}$ wynosi od 60 do 100 godzin. U ochotników z prawidłową czynnością nerek, całkowity klirens memantyny (Cl_{tot}) wynosi 170 ml/min/1,73m². Klirens nerkowy jest po części efektem wydalania kanalikowego.

W nerkach zachodzi również proces wchłaniania zwrotnego z kanalików, prawdopodobnie przy udziale białek uczestniczących w transporcie kationów. W przypadku alkalizacji moczu szybkość wydalania memantyny przez nerki może ulec 7-9-krotnemu zwolnieniu (patrz punkt 4.4). Do alkalizacji moczu może dojść w następstwie drastycznych zmian diety, np. zmiany diety mięsnej na wegetariańską lub przyjmowania dużych ilości leków alkalizujących treść żołądkową.

Liniowość/nieliniowość

Badania u ochotników wykazały liniową farmakokinetykę memantyny w zakresie dawek od 10 mg do 40 mg.

Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

W przypadku podawania memantyny w dawce dobowej wynoszącej 20 mg, stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga wartość k_i (k_i = stała hamowania), która w korze płatów czołowych ludzkiego mózgu ma dla memantyny wartość 0,5 μ mol.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W krótkotrwałych badaniach na szczurach wykazano, że memantyna, podobnie jak inni antagoniści NMDA – powodowała wystąpienie w obrębie neuronów wakuolizacji oraz martwicy (uszkodzenie typu Olney'a) wyłącznie po podaniu dawek, prowadzących do wystąpienia bardzo dużych maksymalnych stężeń w surowicy. Ataksja oraz inne objawy przedkliniczne poprzedzały rozwój zmian o typie wakuolizacji i martwicy. Ponieważ efektów tych nie obserwowano w długoterminowych badaniach prowadzonych zarówno na gryzoniach, jak i innych zwierzętach (nie gryzoniach), kliniczne znaczenie tych spostrzeżeń pozostaje niejasne.

W badaniach toksyczności po wielokrotnym podawaniu leku psom i gryzoniom, obserwowano nieregularne występowanie zmian w obrębie narządu wzroku, zmian tych nie stwierdzono u małp. Specjalne badania okulistyczne, prowadzone w ramach badań klinicznych memantyny, nie ujawniły jakichkolwiek zmian w obrębie narządu wzroku.

W badaniach na gryzoniach zaobserwowano odkładanie się fosfolipidów w komórkach makrofagów w

płucach, związane z gromadzeniem memantyny w lizosomach. Efekt ten znany jest także w przypadku innych substancji czynnych o właściwościach amfifilnych kationów. Istnieje potencjalny związek pomiędzy tą kumulacją, a wakuolizacją obserwowaną w płucach. Efekt ten obserwowano jedynie w przypadku podawania gryzoniom bardzo dużych dawek leku. Kliniczne znaczenie powyższych obserwacji pozostaje nieznane.

W standardowych badaniach nie stwierdzono genotoksyczności memantyny. Badania obejmujące całe życie myszy i szczurów nie wykazały rakotwórczego działania memantyny. Nie stwierdzono działania teratogennego memantyny u szczurów i królików, nawet w przypadku podawania dawek toksycznych dla matek, nie odnotowano też niekorzystnych efektów memantyny na płodność. U szczurów zaobserwowano zahamowanie wzrostu płodów przy poziomach ekspozycji, które były identyczne lub nieznacznie wyższe od poziomów ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza, mikrokrystaliczna

Talk

Krzemionka, koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Opadry II White 33G28707, który zawiera:

- Hypromeloza (E 464)

- Dwutlenek tytanu (E 171)

- Laktoza jednowodna

- Makrogol 3000

- Triacetyna

Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium, zawierające 7 lub 10 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 112 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53
Rīga, LV-1057
Łotwa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO