

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Marbodin, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg chlorowodoru memantyny, co odpowiada 8,31 mg memantyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała, węższa w środku, dwuwypukła, 10 mm – 5,6 mm, tabletki powlekana z liniami podziału po obu stronach i z wytłoczonym napisem „1 0” po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w diagnostyce i terapii choroby Alzheimera. Leczenie można rozpocząć jedynie 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 tolerowanie i dawkowanie memantyny, szczególnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia. Następnie należy regularnie oceniać korzyści kliniczne memantyny oraz tolerancję leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi. Leczenie podtrzymujące można kontynuować, dopóki utrzymuje się korzystne działanie terapeutyczne i pacjent dobrze toleruje leczenie memantyną. Należy rozważyć przerwanie leczenia memantyną, gdy nie ma już oznak działania terapeutycznego lub w przypadku złej tolerancji leczenia.

Produkt leczniczy Marbodin należy podawać raz na dobę i powinien być przyjmowany o tej samej porze każdego dnia. Tabletki powlekane mogą być przyjmowane z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Dorośli:

Zwiększanie dawki

Maksymalna dawka dobową wynosi 20 mg. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych dawkę początkową należy stopniowo zwiększać co 5 mg na tydzień przez 3 tygodnie aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej, zgodnie z poniższym schematem:

1. tydzień (1.-7. dzień):

Pacjent powinien zażywać połowę tabletki powlekanej 10 mg (5 mg) na dobę przez 7 dni.

2. tydzień (8.-14. dzień):

Pacjent powinien zażywać jedną tabletkę powlekaną 10 mg (10 mg) na dobę przez 7 dni.

3. tydzień (15.-21. dzień):

Pacjent powinien zażywać półtorej tabletki powlekanej 10 mg (15 mg) na dobę przez 7 dni.

od 4. tygodnia (22.-28. dzień):

Pacjent powinien zażywać dwie tabletki powlekane 10 mg (20 mg) na dobę przez 7 dni.

Dawka podtrzymująca

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg raz na dobę.

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

Dzieci i młodzież: Produktu Marbodin nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 18 lat z uwagi na brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności leku.

Zaburzenia czynności nerek: Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania u pacjentów z nieznacznie zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny 50 - 80 ml/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 49 ml/min) dawkę dobową należy zmniejszyć do 10 mg raz na dobę. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane przynajmniej przez 7 dni, dawka może być zwiększona do 20 mg raz na dobę, zgodnie ze standardowym schematem. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 5 - 29 ml/min) dawka dobową powinna wynosić 10 mg na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby: Nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania u pacjentów z nieznacznym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stopień A i B wg skali Childa-Pugha). Brak danych na temat stosowania memantyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Stosowanie produktu Marbodin nie jest zalecane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką, drgawkami w wywiadzie lub u pacjentów z czynnikami predysponującymi do padaczki.

Należy unikać równoczesnego podawania antagonistów kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), takich jak amantadyna, ketamina lub deksztrometorfan. Te substancje oddziałują na ten sam układ receptorowy co memantyna, dlatego może wystąpić zwiększenie częstości oraz nasilenia działań niepożądanych (głównie obejmujących ośrodkowy układ nerwowy (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 tych czynników należą radykalna zmiana diety, np. z diety mięsnej na wegetariańską lub przyjmowanie dużych dawek środków alkalinizujących treść żołądkową. Przyczyną zwiększenia pH moczu może być również kwasica kanalikowo-nerkowa (ang. renal tubulary acidosis - RTA) lub ciężkie infekcje dróg moczowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Proteus*.

Z większości prowadzonych badań klinicznych wykluczono pacjentów ze świeżo przeżytym zawałem mięśnia sercowego, niewyrównaną zastoinową niewydolnością krążenia (NYHA III-IV) lub

niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Z tego względu dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne, a pacjentów z tymi chorobami należy poddać wnikliwej obserwacji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

- Mechanizm działania wskazuje, że działanie L-dopy, agonistów receptorów dopaminergicznych oraz środków antycholinergicznym może być zwiększone przez jednoczesne podawanie leków z grupy antagonistów NMDA, takich jak memantyna. Efekt stosowania barbituranów i neuroleptyków może z kolei ulegać osłabieniu. Równoczesne podawanie memantyny z lekami zmniejszającymi napięcie mięśni szkieletowych - dantrolenem lub baklofenem - może zmieniać ich działanie, dlatego może okazać się konieczna modyfikacja ich dawki.
- Równoczesne stosowanie memantyny i amantadyny nie jest wskazane ze względu na ryzyko wystąpienia psychozy farmakotoksycznej. Obydwa związki, o podobnej budowie chemicznej, są antagonistami NMDA. Może to też dotyczyć ketaminy i dekstrometofanu (patrz również punkt 4.4). Opublikowano jeden przypadek dotyczący potencjalnego ryzyka związanego z równoczesnym stosowaniem memantyny i fenytoiny.
- Inne substancje czynne, takie jak cymetydyna, ranitydyna, prokainamid, chinidyna, chinina i nikotyna, w wydalaniu których bierze udział ten sam nerkowy układ transportu kationów, co w przypadku amantadyny, mogą również oddziaływać z memantyną, co może prowadzić do wzrostu stężenia tych leków w osoczu.
- Może wystąpić zmniejszenie stężenia hydrochlorotiazydu (HCT) w surowicy, jeśli memantyna jest stosowana równocześnie z HCT lub jakimikolwiek produktami zawierającymi HCT.
- Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki wzrostu wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u pacjentów leczonych równocześnie warfaryną. Mimo że nie ustalono związku przyczynowego, wskazane jest ściśle monitorowanie czasu protrombinowego lub wartości INR u pacjentów leczonych równocześnie memantyną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

W badaniach farmakokinetycznych (PK) z pojedynczą dawką u zdrowych młodych osób nie zaobserwowano istotnych interakcji typu lek-lek pomiędzy memantyną a gliburydem/metforminą lub donepezylem.

W badaniu klinicznym u zdrowych młodych ochotników nie zaobserwowano istotnego wpływu memantyny na farmakokinetykę galantaminy.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania memantyny w okresie ciąży. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują, iż istnieje ryzyko zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu przy poziomach ekspozycji identycznych lub minimalnie wyższych od poziomów ekspozycji u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Memantyny nie wolno stosować w czasie ciąży, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie stwierdzono, czy memantyna przenika do mleka matki, ale jest to możliwe ze względu na lipofilne właściwości leku. Kobiety stosujące memantynę nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zazwyczaj powoduje upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponadto produkt Marbodin wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, w związku z czym pacjenci leczeni ambulatoryjnie powinni być poinformowani o konieczności zachowania szczególnych środków ostrożności.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem o nasileniu łagodnym do ciężkiego, prowadzonych w grupie 1784 chorych leczonych memantyną oraz 1595 otrzymujących placebo nie stwierdzono znaczących różnic pod względem ogólnego wskaźnika częstości występowania reakcji niepożądanych między grupą leczoną memantyną a grupą przyjmującą placebo; reakcje niepożądane miały zwykle charakter łagodny do umiarkowanego. Najczęstszymi reakcjami niepożądanymi, które występowały częściej w grupie leczonej memantyną niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo, były: zawroty głowy (odpowiednio 6,3% i 5,6%), bóle głowy (5,2% i 3,9%), zaparcia (4,6% i 2,6%), senność (3,4% i 2,2%) oraz nadciśnienie tętnicze (4,1% i 2,8%).

Działania niepożądane leku zestawione w poniższej tabeli zostały zebrane w trakcie badań klinicznych dotyczących memantyny oraz od momentu wprowadzenia leku do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane są pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów, w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia psychiczne	Często	Senność
	Niezbyt często	Splątanie
	Niezbyt często	Omamy ¹
	Nieznana	Reakcje psychotyczne ²
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
	Często	Zaburzenia równowagi
	Niezbyt często	Nieprawidłowy chód
	Bardzo rzadko	Napady padaczkowe
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
	Niezbyt często	Zakrzepica żylna / choroba zakrzepowo-zatorowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcia
	Niezbyt często	Wymioty
	Nieznana	Zapalenie trzustki ²
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Podwyższone parametry testów czynnościowych wątroby
	Nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zmęczenie

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

² Pojedyncze przypadki odnotowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi oraz samobójstwami. Po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów leczonych memantyną również zgłaszano takie przypadki.

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
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Z przeprowadzonych badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu dostępne są jedynie ograniczone dane na temat przedawkowania leku.

Objawy: Stosunkowo duże przedawkowanie (odpowiednio 200 mg i 105 mg na dobę w ciągu 3 dni) zostało powiązane z występowaniem jedynie zmęczenia, osłabienia i/lub biegunki lub też objawy nie wystąpiły. W przypadkach przedawkowania poniżej 140 mg lub gdy dawka była nieznana u pacjentów zaobserwowano objawy ze strony OUN (splątanie, senność, zawroty głowy, pobudzenie, agresja, omamy oraz zaburzony chód) i/lub żołądkowo-jelitowe (wymioty i biegunka).

W przypadku największego przedawkowania pacjent przeżył doustne zażycie 2000 mg memantyny i wykazywał objawy ze strony OUN (śpiączka przez 10 dni, a następnie 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. Pacjent przyjął dawkę 400 mg memantyny doustnie. Wykazywał objawy ze strony OUN, takie jak: niepokój, psychoza, omamy wzrokowe, stan przeddrgawkowy, senność, osłupienie oraz utrata świadomości.

Leczenie: W razie przedawkowania leczenie powinno być objawowe. Nie jest dostępna swoista odtrutka w przypadku zatrucia lub przedawkowania. Standardowe kliniczne procedury dotyczące usunięcia substancji czynnej, np.: płukanie żołądka, podanie węgla leczniczego (przerwanie potencjalnego ponownego krążenia wątrobowo-jelitowego), zakwaszenie moczu, wymuszona diureza, powinny być odpowiednio zastosowane.

W przypadku objawów przedmiotowych i podmiotowych ogólnej nadpobudliwości OUN powinno się rozważyć ostrożne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: układ nerwowy, psychoanaleptyki, leki przeciw otępieniu, inne leki przeciw otępieniu, kod ATC: N06DX01.

Coraz więcej dowodów wskazuje na to, iż zaburzenia neuroprzebiegu glutaminergicznego, zwłaszcza w receptorach NMDA, przyczyniają się zarówno do ekspresji objawów, jak i do postępu choroby w otępieniu neurodegeneracyjnym.

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

Badania kliniczne:

Kluczowe badanie z zastosowaniem memantyny w monoterapii, przeprowadzone 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 wyniosła 3-14 punktów) objęło łącznie 252 pacjentów ambulatoryjnych. Badanie wykazało korzystny efekt leczenia memantyną w porównaniu z placebo po 6 miesiącach (analiza obserwowanych przypadków dla oceny funkcjonowania w oparciu o wywiad z pacjentem i opiekunem (ang. Clinician's Interview Based on Impression of Change, CIBIC-plus): $p=0,025$; oceny wykonywania czynności życia codziennego 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, przeprowadzone w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wyniosła 10-22 punktów), objęło łącznie 403 pacjentów. U pacjentów leczonych memantyną stwierdzono statystycznie istotnie lepszy efekt terapeutyczny niż u pacjentów otrzymujących placebo pod względem głównych punktów końcowych: 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 obserwacji przeniesionej dalej (ang. Last Observation Carried Forward, LOCF). W innym badaniu dotyczącym monoterapii, przeprowadzonym w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wyniosła 11-23 punktów), uczestniczyło łącznie 470 pacjentów poddanych randomizacji. W prospektywnie zdefiniowanej analizie głównej nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic dla głównego punktu końcowego skuteczności w 24. tygodniu.

Metaanaliza wyników leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (całkowita punktacja w skali MMSE < 20) pochodzących z sześciu 6-miesięcznych badań fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo (badania z memantyną w monoterapii oraz badania z udziałem pacjentów stosujących stałą dawkę inhibitora acetylocholinoesterazy) wykazała statystycznie istotnie lepszy efekt terapeutyczny memantyny w domenach funkcji poznawczych, ogólnej oceny klinicznej oraz codziennego funkcjonowania pacjentów. W przypadku pacjentów, u których stwierdzono jednoczesne pogorszenie stanu we wszystkich trzech domenach, wyniki analizy wykazały statystycznie istotnie lepsze działanie memantyny pod względem zapobiegania pogorszeniu. U dwukrotnie większej liczby pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu z pacjentami przyjmującymi memantynę nastąpiło pogorszenie we wszystkich trzech domenach (21% i 11%, $p<0,0001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Bezwzględna biodostępność memantyny wynosi ok. 100%. T_{max} występuje między 3. a 8. godziną. Brak danych, które sugerowałyby, że pokarm wpływa 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. Po dawkach dobowych memantyny od 5 mg do 30 mg obliczona średnia wartość współczynnika rozdziału płyn mózgowo-rdzeniowy/surowica wyniosła 0,52. Objętość dystrybucji wynosi ok. 10 l/kg. Memantyna wiąże się z białkami osocza w ok. 45%.

Metabolizm: W organizmie człowieka ok. 80% memantyny występuje w krążeniu w postaci niezmienionej. Głównymi metabolitami u człowieka są N-3,5-dimetylogludantan, mieszanina izomerów 4- i 6-hydroksymemantyny oraz l-nitrozo-3,5-dimetyloadamantan. Metabolity te nie wykazują działania antagonistycznego względem receptorów NMDA. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono udziału układu enzymatycznego cytochromu P450 w przemianach metabolicznych.

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

Eliminacja: Eliminacja memantyny z organizmu 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/1,73 m² i jest po części wynikiem wydzielania 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 zmniejszeniu (patrz punkt 4.4). Alkalizacja moczu może być skutkiem radykalnych zmian w sposobie odżywiania, np. zmiany diety mięsnej na wegetariańską lub przyjmowania dużych ilości leków alkalizujących treść żołądkową.

Liniowość: Badania przeprowadzone w grupie ochotników wykazały liniową farmakokinetykę memantyny w zakresie dawek od 10 mg do 40 mg.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne: Po podaniu memantyny w dawce dobowej 20 mg stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga wartość k_i (k_i = stała hamowania), która w korze płatów czołowych mózgu ludzkiego ma dla memantyny wartość 0,5 μ mol.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W krótkotrwałych badaniach prowadzonych na szczurach wykazano, że memantyna - podobnie jak inne leki z grupy antagonistów NMDA - powodowała wakuolizację i martwicę neuronów (uszkodzenia typu Olney'a), jednak wyłącznie po dawkach prowadzących do bardzo dużych maksymalnych stężeń w surowicy. Ataksja i inne objawy niekliniczne poprzedzały rozwój zmian o typie wakuolizacji i martwicy. Ponieważ efektów tych nie obserwowano w długofalowych badaniach prowadzonych na gryzoniach oraz innych zwierzętach (nie gryzoniach), kliniczne znaczenie takich obserwacji jest niejasne.

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

W badaniach na gryzoniach zaobserwowano fosfolipidozę w komórkach makrofagów w płucach, związane z odkładaniem memantyny w lizosomach. Efekt ten obserwowano także po innych substancjach czynnych o właściwościach amfifilowych kationów. Istnieje potencjalny związek między tą kumulacją memantyny a wakuolizacją obserwowaną w płucach. Efekt ten obserwowano jedynie po podaniu gryzoniom bardzo dużych dawek leku. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

W standardowych badaniach nie stwierdzano genotoksyczności memantyny. Badania obejmujące całe życie myszy i szczurów nie wykazały rakotwórczego działania memantyny. Nie stwierdzono działania teratogennego memantyny u szczurów i królików, nawet po podaniu dawek toksycznych dla matek, ponadto nie odnotowano też niekorzystnego wpływu memantyny na płodność. U szczurów stwierdzono zahamowanie wzrostu płodów przy poziomach ekspozycji na działanie leku, które były identyczne lub nieznacznie wyższe od poziomów ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol (3350)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jeden blister (PVC/PE/PVDC-Aluminium) zawiera 10, 14, 15 lub 20 tabletek.
Wielkość opakowania: 28, 30, 50, 56 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr: 21688

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.02.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.12.2014