

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polmatine, 5 mg/dawkę, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 g roztworu zawiera 10 mg memantyny chlorowodoru, co odpowiada 8,31 mg memantyny.

Każda aktywacja pompki dozującej (jedno naciśnięcie pompki, jedna dawka) dostarcza 0,5 ml roztworu zawierającego 5 mg memantyny chlorowodoru, co odpowiada 4,16 mg memantyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sorbitol (E420).

Każdy 1 ml roztworu zawiera 100 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Roztwór przezroczysty, bezbarwny lub żółtawy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

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 od rozpoczęcia leczenia. Następnie należy regularnie oceniać działanie terapeutyczne memantyny oraz tolerancję leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi. Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane dopóki 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:

Zwiększanie dawki:

Maksymalna dawka dobową wynosi 20 mg. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w ciągu pierwszych trzech tygodni dawkę należy zwiększać stopniowo, o 5 mg co tydzień, do chwili osiągnięcia dawki podtrzymującej, zgodnie z następującym schematem:

1. tydzień (dzień 1-7):

Pacjent powinien przyjmować 0,5 ml roztworu (5 mg) raz na dobę, co odpowiada jednokrotnemu naciśnięciu pompki dozującej, przez 7 dni.

2. tydzień (dzień 8-14):

Pacjent powinien przyjmować 1 ml roztworu (10 mg) raz na dobę, co odpowiada dwukrotnemu naciśnięciu pompki dozującej, przez 7 dni.

3. tydzień (dzień 15-21):

Pacjent powinien przyjmować 1,5 ml roztworu (15 mg) raz na dobę, co odpowiada trzykrotnemu naciśnięciu pompki dozującej, przez 7 dni.

Począwszy od 4. tygodnia:

Pacjent powinien przyjmować 2 ml roztworu (20 mg) raz na dobę, co odpowiada czterokrotnemu naciśnięciu pompki dozującej.

Dawka podtrzymująca:

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg na dobę (2 ml roztworu, co odpowiada czterokrotnemu naciśnięciu pompki dozującej).

Osoby w podeszłym wieku:

Na podstawie badań klinicznych określono, że dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana dawka dobową wynosi 20 mg (2 ml roztworu, co odpowiada czterokrotnemu naciśnięciu pompki), zgodnie z opisanym powyżej schematem podawania leku.

Dzieci i młodzież:

Produkt Polmatine nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Zaburzenie czynności nerek:

U pacjentów z nieznacznie zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) modyfikacja dawki nie jest wymagana. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) dawka dobową powinna wynosić 10 mg (1 ml roztworu, co odpowiada dwukrotnemu naciśnięciu pompki dozującej). Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane przynajmniej przez 7 dni, dawkę można być zwiększyć do 20 mg na dobę, zgodnie ze standardowym schematem zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 5-29 ml/min) dawka dobową powinna wynosić 10 mg (1 ml roztworu, co odpowiada dwukrotnemu naciśnięciu pompki dozującej).

Zaburzenie czynności wątroby:

U pacjentów z nieznacznym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stopień A i B w skali Childa-Pugha) nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Nie ma dostępnych danych na temat stosowania memantyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się podawania produktu Polmatine u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Sposób podawania

Produkt Polmatine należy podawać raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Roztwór może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Roztworu nie wolno wlewać ani pompować do ust bezpośrednio z butelki czy pompki dozującej.

Roztwór powinien być dozowany na łyżkę lub do szklanki z wodą. Dokładna instrukcja przygotowania i posługiwania się produktem, patrz punkt 6.6.

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 deksztrometorfan, ponieważ wywierają one wpływ na ten sam układ receptorowy co memantyna. Równoczesne podawanie tych leków 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 kwasica kanalikowo-nerkowa oraz ciężkie infekcje dróg moczowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Proteus*.

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

Roztwór doustny zawiera 100 mg sorbitolu w każdym ml roztworu. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

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 antycholinergicznych mogą być zwiększone przez równoczesne podawanie antagonistów NMDA, takich jak memantyna. Działanie barbituranów i neuroleptyków może ulec osłabieniu. Podawanie memantyny może modyfikować działanie stosowanych równocześnie leków zmniejszających napięcie mięśni szkieletowych, dantrolenu i baklofenu – konieczna może być modyfikacja 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 deksztrometofanu (patrz również punkt 4.4). Opublikowano jeden opis przypadku dotyczący potencjalnego ryzyka związanego z równoczesnym stosowaniem memantyny i fenytoiny.
- Inne substancje czynne takie jak cymetydyna, ranitydyna, prokainamid, chinidyna, chinina oraz nikotyna, które wydalone są przy udziale tego samego nerkowego układu transportu kationów, co w przypadku amantadyny, mogą także oddziaływać z memantyną; może to prowadzić do zwiększenia stężenia tych leków w osoczu.

- Może dojść do zmniejszenia stężenia hydrochlorotiazydu (HCT) w surowicy, jeśli memantyna stosowana jest jednocześnie z HCT lub jakimikolwiek produktami zawierającymi HCT.
- Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (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 (PK) 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 ochotników 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), monooksygenazy zawierającej flawinę, ani hydrolazy epoksydowej lub sulfationowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania memantyny w czasie ciąży. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują na możliwość zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, przy takim samym lub nieznacznie wyższym narażeniu jak narażenie u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Memantyny nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie wiadomo, czy memantyna przenika do mleka matki. Jednak jest to możliwe ze względu na lipofilne właściwości leku. 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. Memantyna wywiera nieznaczny lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn, w związku z czym pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych należy poinformować o konieczności zachowania szczególnych środków ostrożności.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, leczonych memantyną (1784 pacjentów) lub przyjmujących placebo (1595 pacjentów) ogólna częstość występowania reakcji niepożądanych nie różniła się znacząco w grupie przyjmującej memantynę w porównaniu do grupy przyjmującej placebo; reakcje niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęstszymi reakcjami niepożądanymi, które z większą częstością występowały w grupie leczonej memantyną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo były: zawroty głowy (odpowiednio 6,3% *versus* 5,6%), ból głowy (5,2% *versus* 3,9%), zaparcia (4,6% *versus* 2,6%), senność (3,4% *versus* 2,2%) i nadciśnienie tętnicze (4,1% *versus* 2,8%).

Następujące reakcje niepożądane, wymienione w poniższej Tabeli, zostały zebrane podczas badań klinicznych memantyny oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Reakcje niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów, używając następującej definicji: 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).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	zakażenia grzybicze
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	nadwrażliwość na lek
Zaburzenia psychiczne	Często	senność
	Niezbyt często	dezorientacja, omamy ¹
	Nieznana:	reakcje psychotyczne ²
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy, zaburzenia równowagi
	Niezbyt często	nieprawidłowy chód
	Bardzo rzadko	napady padaczkowe
Zaburzenia serca	Niezbyt często	niewydolność serca
Zaburzenia naczyń	Często	nadciśnienie
	Niezbyt często	zakrzepica żylna/zatorowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	zaparcie
	Niezbyt często	wymioty
	Nieznana	zapalenie trzustki ²
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
	Niezbyt często	zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	bóle 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 i samobójstwami. Donoszono o takich przypadkach, u pacjentów leczonych produktem memantyny po wprowadzeniu leku do obrotu.

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

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy:

Stosunkowo duże przedawkowanie (odpowiednio 200 mg i 105 mg na dobę w ciągu 3 dni) wiązało się jedynie z wystąpieniem 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, pobudzenie, agresja, omamy oraz zaburzony chód) i (lub) żołądkowo-jelitowe (wymioty i biegunka). W przypadku największego przedawkowania, pacjent przeżył przyjęcie doustne 2000 mg memantyny; obserwowano u niego 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 przyjął doustnie 400 mg memantyny.

Wykazywał objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego takie jak: niepokój, psychoza, omamy wzrokowe, stan przeddrgawkowy, senność, stupor i utrata świadomości. Pacjent powrócił do zdrowia bez trwałych następstw.

Leczenie:

W przypadku przedawkowania leczenie powinno być objawowe. Nie jest dostępne specyficzne antidotum w przypadku zatrucia lub przedawkowania. Należy zastosować standardowe procedury dotyczące usunięcia substancji czynnej np.: płukanie żołądka, podanie węgla leczniczego (przerwanie potencjalnego ponownego krążenia jelitowo-wątrobowego), zakwaszenie moczu lub wymuszona diureza.

W przypadku objawów przedmiotowych i podmiotowych nadmiernego pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), powinno się rozważyć ostrożne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciw otępieniu, kod ATC: N06DX01

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że zaburzenia neuroprzebieżności 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 obejmowało 252 pacjentów ambulatoryjnych. Całkowita punktacja w skali Krótkiej Oceny Stanu Psychicznego (Mini-Mental State Examination – MMSE) na początku badania wynosiła 3 - 14 punktów. 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 (clinician's interview based impression of change – CIBIC-plus): $p=0,025$; oceny wykonywania czynności życiowych w chorobie Alzheimera (Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living – ADCS-ADLsev): $p=0,003$; oceny zaburzeń funkcji poznawczych (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 obejmowało 403 pacjentów. Całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 10 do 22 punktów). 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 (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 (Last Observation Carried Forward – LOCF). W innym badaniu z zastosowaniem memantyny w monoterapii w leczeniu choroby Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego zrandomizowano 470 pacjentów (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 11-23 punktów). 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) oparta na sześciu 6-miesięcznych, kontrolowanych placebo badań III fazy (badania z memantyną w monoterapii jak również w politerapii ze stałą dawką inhibitora acetylocholinesterazy) wykazała 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% *versus* 11%, $p<0,0001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność memantyny wynosi około 100%. Czas stężenia maksymalnego (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 P 450 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% wydalono 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/1,73 m². 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 alkalinizujących treść żołądkową.

Liniowość

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 μmol .

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W krótkotrwałych badaniach na szczurach wykazano, że memantyna – podobnie jak inne leki, które wykazują działanie antagonistyczne w stosunku do 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. Rozwój zmian o typie wakuolizacji i martwicy poprzedzały ataksja oraz inne objawy przedkliniczne. 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 często 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 obserwowano także w przypadku innych substancji czynnych o właściwościach amfifilnych kationów. Istnieje potencjalny związek pomiędzy gromadzeniem memantyny w lizosomach 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 takim samym lub nieznacznie wyższym stopniu narażenia, niż narażenie u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Potasu sorbinian (E202)
Sorbitol ciekły, niekrystalizujący (E420)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu zawartość butelki należy zużyć w ciągu 3 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła oranżowego (klasa hydrolityczna III), zawierające 50 ml lub 100 ml roztworu z zakrętką z polietylenu, z pierścieniem gwarancyjnym. Butelka z ulotką i pompką dozującą (w plastikowej torebce) są zapakowane jednostkowym pudełku tekturowym. Pompka dozująca posiada dwa ustawienia: do zamykania i otwierania.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed pierwszym użyciem na butelce należy osadzić pompkę dozującą. Aby zdjąć nakrętkę z butelki, należy odkręcić nakrętkę w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i zdjąć (ryc. 1).

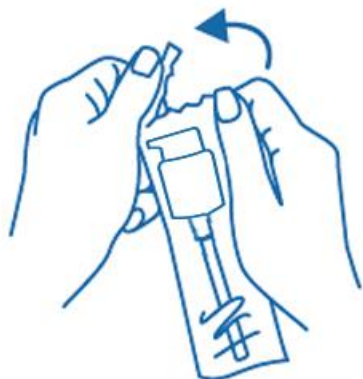
1.



Osadzenie pompki dozującej na butelce:

Pompkę dozującą należy wyjąć z plastikowej torebki (ryc. 2) i umieścić na butelce, wkładając ostrożnie plastikową rurkę do butelki. Następnie należy przytrzymać pompkę dozującą na szyjce butelki i nakręcić zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do oporu (ryc. 3). Pompkę dozującą należy nakręcić wyłącznie jeden raz, przed rozpoczęciem jej używania. Nie należy jej później odkręcać.

2.



3.



Używanie pompki dozującej produkt:

Głowica pompki dozującej ma dwa ustawienia i łatwo ją przekreślić; w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara (pozycja otwarta) lub w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara (pozycja zamknięta). Pompki dozującej nie należy naciskać, gdy jest ustawiona w pozycji zamkniętej. Pompka dozuje roztwór wyłącznie w pozycji otwartej. W tym celu należy przekreślić pompkę dozującą w kierunku wskazanym strzałką o mniej więcej jedną ósmą pełnego obrotu, aż poczujecie się opór (ryc. 4).

4.

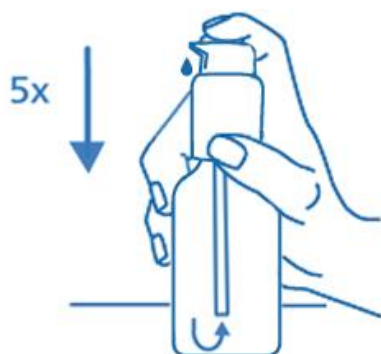


Pompka dozująca jest wtedy gotowa do użycia.

Przygotowanie pompki dozującej:

Przy pierwszym użyciu pompka dozująca nie dawkuje odpowiedniej ilości roztworu doustnego. Dlatego należy ją odpowiednio przygotować, naciskając do końca głowicę pompki kolejno pięć razy (ryc. 5).

5.



Roztwór, który wyciekł z pompki, należy usunąć. Przy kolejnym pełnym naciśnięciu pompki dozującej (co odpowiada jednej aktywacji pompki) pacjent otrzyma właściwą dawkę leku (1 dawka, odpowiadająca jednokrotnemu naciśnięciu pompki dozownika, dostarcza 0,5 ml roztworu doustnego i zawiera 5 mg substancji czynnej, memantyny chlorowodoru; ryc. 6).

6.



Prawidłowe użycie pompki dozującej:

Butelkę należy postawić na płaskiej poziomej powierzchni, na przykład na blacie stołu, i używać wyłącznie w pozycji pionowej. Pod wylotem dyszy dozownika należy podstawić szklankę z niewielką ilością wody lub łyżkę, a następnie mocnym, lecz spokojnym ruchem (nie za wolno) nacisnąć głowicę pompki, aż do wycucia oporu (ryc. 7, ryc. 8).

7.



8.



Następnie można zwolnić głowicę pompki dozującej. Po tej czynności pompka jest gotowa do odmierzenia następczej porcji roztworu.

Pompka dozująca służy wyłącznie do podawania porcji roztworu memantyny chlorowodoru znajdującego się w dostarczonej butelce. Pompki nie można używać do dozowania innych substancji ani podłączać jej do innych pojemników. Jeśli pompka dozownika nie działa w sposób opisany w powyższej instrukcji, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Po użyciu dozownik pompki należy zamknąć.

Butelkę z osadzoną pompką dozującą należy przechowywać i transportować tylko w pozycji pionowej.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21438

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.09.2013 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.10.2017 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

21.10.2020 r.