

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polmatine, 10 mg, tabletki powlekane

Polmatine, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Polmatine, 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg memantyny chlorowodorku (*Memantini hydrochloridum*), co odpowiada 8,31 mg memantyny.

Polmatine, 20 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg memantyny chlorowodorku (*Memantini hydrochloridum*), co odpowiada 16,62 mg memantyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Polmatine, 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 55 mg laktozy jednowodnej.

Polmatine, 20 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 110 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Polmatine, 10 mg: Białe lub prawie białe, podłużne, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane o wymiarach 9,5 x 4,5 mm, z linią podziału; po podzieleniu rdzeń tabletek jest biały lub prawie biały. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Polmatine, 20 mg: Różowe, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane o wymiarach 12,5 x 5,6 mm, ze zwężeniem i linią podziału po obu stronach; po podzieleniu rdzeń tabletek jest biały lub prawie biały. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

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 dobowa 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 zażywać 5 mg na dobę, przez 7 dni.

2. tydzień (dzień 8-14):

Pacjent powinien zażywać 10 mg na dobę, przez 7 dni.

3. tydzień (dzień 15-21):

Pacjent powinien zażywać 15 mg na dobę, przez 7 dni.

Począwszy od 4. tygodnia:

Pacjent powinien zażywać 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 dobowa wynosi 20 mg na dobę (dwie tabletki 10 mg raz na dobę), 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) dobową dawkę powinna wynosić 10 mg. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane przynajmniej przez 7 dni, dawkę można być zwiększyć do 20 mg 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.

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. Tabletki powlekane mogą być przyjmowane z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

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 deksmetorfan, 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 przeżytym 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 wkliwej obserwacji.

Produkt zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją laktozy, 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 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 deksmetorfanu (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, co może 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 memantyny 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

Ciąża

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.

Karmienie piersią

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 wprowadzenia 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 narządowych, używając następującej definicji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), 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 memantyny do obrotu.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi i samobójstwami. Donoszono o takich przypadkach u pacjentów leczonych produktem memantyny po wprowadzeniu 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 memantyny 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 przedrgawkowy, 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 aktywnego (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% 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/1,73 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 alkalizujących treść żołądkową.

Liniowość

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

Zależności farmakokinetyczno-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 nieznanne.

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 ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon (Typ B)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko tabletki powlekane 20 mg)
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Blistry przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Polmatine, 10 mg: 14, 28, 30, 42, 49x1, 50, 56, 56x1, 70, 84, 98, 98x1, 100, 100x1, 112 tabletek powlekanych.

Polmatine, 20 mg: 14, 28, 42, 49x1, 56, 56x1, 70, 84, 98, 98x1, 100x1, 112 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃNA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polmatine 10 mg: Pozwolenie nr 21436

Polmatine 20 mg: Pozwolenie nr 21437

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.