

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Memantine Glenmark, 10 mg, tabletki powlekane

Memantine Glenmark, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg memantyny chlorowodoru, co odpowiada 16,62 mg memantyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Memantine Glenmark, 10 mg to białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 11 mm x 6 mm z wytłoczoną liczbą „10” z jednej strony i z linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Memantine Glenmark, 20 mg to brązowaworóżowe, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 14 mm x 7 mm z wytłoczoną liczbą „20” z jednej strony i z linią podziału po drugiej stronie. 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 leczeniu otępienia w chorobie 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 pierwszych trzech miesiącach leczenia. Następnie należy regularnie oceniać działanie terapeutyczne memantyny oraz tolerancję leczenia przez pacjenta zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się korzystne działanie terapeutyczne i dopóki pacjent dobrze toleruje leczenie memantyną. Przerwanie leczenia należy rozważyć, gdy brak oznak działania terapeutycznego lub gdy pacjent nie toleruje leczenia.

Dorośli

Zwiększanie dawki

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

1. tydzień (dzień 1.-7.):

Pacjent powinien przyjmować pół tabletki powlekanej 10 mg (5 mg) na dobę przez 7 dni.

2. tydzień (dzień 8.-14.):

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

3. tydzień (dzień 15.-21.):

Pacjent powinien przyjmować jedną i pół tabletki powlekanej 10 mg (15 mg) na dobę przez 7 dni.

Począwszy od 4. tygodnia:

Pacjent powinien przyjmować dwie tabletki powlekane 10 mg (20 mg) na dobę lub pacjent powinien przyjmować jedną tabletkę powlekaną 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 wynosi 20 mg na dobę (20 mg raz na dobę), tak jak opisano powyżej.

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min) dostosowanie dawki nie jest wymagane. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) dawka dobową powinna wynosić 10 mg. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane przynajmniej przez 7 dni, to dawkę można 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.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stopień A i B w skali Child-Pugh) dostosowanie dawki nie jest wymagane. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania memantyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się podawania produktu Memantine Glenmark u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Sposób podawania

Produkt Memantine Glenmark należy podawać raz na dobę o tej samej porze każdego dnia. Tabletki powlekane można przyjmować 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 jednoczesnego stosowania antagonistów kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), takich jak amantadyna, ketamina lub deksrometorfan, ponieważ leki te oddziałują z tym samym układem receptorowym co memantyna i w związku z tym częstość oraz nasilenie działań niepożądanych (głównie związanych z ośrodkowym układem nerwowym [OUN]) mogą być większe (patrz również punkt 4.5).

Należy uważnie monitorować stan pacjentów, u których występują czynniki mogące zwiększyć pH moczu (patrz punkt 5.2 „Eliminacja”). Do czynników tych należą: radykalne 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 przeżytym zawałem mięśnia sercowego, z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca (NYHA III-IV) lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, dlatego liczba dostępnych danych dotyczących podawania memantyny tym pacjentom jest ograniczona. Z tego względu pacjentów z tymi chorobami należy podczas leczenia poddać wnikliwej obserwacji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

- Mechanizm działania wskazuje, że jednoczesne podawanie antagonistów NMDA, takich jak memantyna, może zwiększyć działanie L-dopy, agonistów receptorów dopaminergicznych oraz leków przeciwcholinergicznych. Działanie barbituranów i neuroleptyków może ulec osłabieniu. Podawanie memantyny może modyfikować działanie stosowanych jednocześnie leków zmniejszających napięcie mięśni szkieletowych, dantrolenu i baklofenu, konieczne może być więc dostosowanie ich dawki.
- Nie należy stosować jednocześnie memantyny i amantadyny, gdyż wiąże się to z ryzykiem rozwoju psychozy farmakotoksycznej. Obydwa leki, o podobnej budowie chemicznej, są antagonistami NMDA. To samo może dotyczyć ketaminy i dekstrometorfanu (patrz również punkt 4.4). Opublikowano też jeden opis przypadku dotyczący możliwego ryzyka związanego z jednoczesnym stosowaniem memantyny i fenytoiny.
- Inne substancje czynne, takie jak cymetydyna, ranitydyna, prokainamid, chinidyna, chinina oraz nikotyna, które tak jak amantadyna wydalone są przy udziale tego samego nerkowego układu transportu kationów, 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 jakimkolwiek produktem zawierającym HCT.
- Po wprowadzeniu memantyny do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (international normalized ratio – INR) u pacjentów leczonych jednocześnie warfaryną. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego, wskazane jest ściśle monitorowanie czasu protrombinowego lub wartości INR u pacjentów leczonych jednocześnie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

W badaniach farmakokinetycznych (PK) po zastosowaniu pojedynczej dawki młodym zdrowym osobom nie obserwowano istotnych interakcji pomiędzy substancjami czynnymi: memantyną a gliburydem/metforminą lub donepezylem.

W badaniu klinicznym z udziałem młodych zdrowych osób nie obserwowano 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

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania memantyny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wskazują na możliwe ryzyko zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, po ekspozycji na memantynę w stężeniach równych lub minimalnie wyższych od stężeń stosowanych u ludzi (patrz

punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Memantyny nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy memantyna nie przenika do mleka ludzkiego, jednak biorąc pod uwagę jej lipofilne właściwości, jest to możliwe. 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. Produkt Memantine Glenmark wywiera nieznaczny lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów 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 lub umiarkowanym, u 1 784 pacjentów leczonych memantyną i u 1 595 pacjentów przyjmujących 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 niż w grupie otrzymującej placebo były: zawroty głowy (odpowiednio 6,3% w porównaniu do 5,6%), ból głowy (5,2% w porównaniu do 3,9%), zaparcia (4,6% w porównaniu do 2,6%), senność (3,4% w porównaniu do 2,2%) i nadciśnienie tętnicze (4,1% w porównaniu do 2,8%).

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

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).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia psychiczne	Często Niezbyt często Niezbyt często Częstość nieznana	Senność Splątanie Omamy ¹ Reakcje psychotyczne ²
Zaburzenia układu nerwowego	Często Często Niezbyt często Bardzo rzadko	Zawroty głowy Zaburzenia równowagi Nieprawidłowy chód Napady padaczkowe
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Często Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze Zakrzepica żylna/zatorowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często Niezbyt często Częstość nieznana	Zaparcia Wymioty 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 Niezbędnie często	Bóle głowy Zmęczenie

¹Omamy obserwowano głównie u pacjentów z chorobą Alzheimera o ciężkim nasileniu.

²Pojedyncze przypadki zgłoszone po wprowadzeniu memantyny do obrotu.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi i samobójstwami. Po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów leczonych memantyną 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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy

Po względnie dużym przedawkowaniu (odpowiednio 200 mg i 105 mg na dobę w ciągu 3 dni) wystąpiło jedynie zmęczenie, osłabienie i (lub) biegunka lub też objawy nie wystąpiły. Po przedawkowaniu memantyny w dawce poniżej 140 mg lub gdy dawka była nieznana u pacjentów obserwowano objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (splątanie, ospałość, senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, pobudzenie, agresja, omamy oraz zaburzony chód) i (lub) żołądkowo-jelitowe (wymioty i biegunka).

W przypadku bardzo dużego przedawkowania pacjent przeżył po przyjęciu doustnym 2 000 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 po przedawkowaniu memantyny w dużej dawce pacjent także przeżył i wyzdrowiał. 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.

Leczenie

Po przedawkowaniu należy zastosować leczenie objawowe. Nie jest dostępne swoiste antidotum w wypadku zatrucia lub przedawkowania. Należy zastosować odpowiednie standardowe kliniczne procedury usuwania substancji czynnej, np.: płukanie żołądka, podanie węgla leczniczego (zapobieganie ponownemu wejściu do krążenia jelitowo-wątrobowego), zakwaszenie moczu, wymuszona diureza.

W przypadku objawów przedmiotowych i podmiotowych ogólnej nadpobudliwości ośrodkowego układu nerwowego (OUN), należy 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 receptorów 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 i niekompetycyjnym antagonistą receptora NMDA. Modyfikuje działanie patologicznie zwiększonych stężeń glutamianu, które mogą prowadzić do zaburzenia czynności neuronów.

Badania kliniczne

Kluczowe badanie z zastosowaniem memantyny w monoterapii w chorobie Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczonych ambulatoryjnie przeprowadzono u 252 pacjentów [całkowita punktacja w skali Krótkiej Oceny Stanu Psychicznego (Mini-Mental State Examination – MMSE) na początku badania wynosiła 3 - 14 punktów]. Badanie wykazało po 6 miesiącach korzystny wpływ leczenia memantyną w porównaniu do placebo [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 chorobie Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego przeprowadzono u 403 pacjentów (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 10 do 22 punktów). U pacjentów leczonych memantyną zaobserwowano statystycznie znamienne lepsze działanie terapeutyczne 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 zrandomizowano 470 pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 11 do 23 punktów). W prospektywnie zdefiniowanej początkowej analizie, po 24 tygodniach nie uzyskano statystycznie istotnej korzyści w pierwszorzędnym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności.

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 zastosowaniem memantyny w monoterapii, jak również w z jednocześnie stosowaną stałą dawką inhibitora acetylocholinesterazy) wykazała statystycznie istotną przewagę działania terapeutycznego memantyny nad placebo w zakresie funkcji poznawczych, ogólnej oceny klinicznej oraz codziennego funkcjonowania.

Analiza wyników leczenia pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie we wszystkich trzech punktach oceny, memantyna okazała się statystycznie istotnie lepsza w zapobieganiu pogorszeniu tych wyników; u dwukrotnie większej liczby pacjentów przyjmujących placebo niż pacjentów przyjmujących memantynę nastąpiło pogorszenie we wszystkich trzech punktach oceny (21% w porównaniu do 11%, $p<0,0001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność memantyny wynosi około 100%. Średni czas (T_{max}) występuje między 3 a 8 godziną od przyjęcia leku. Nie ma danych, które wskazywałyby na wpływ pokarmu 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 a 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-dimetyloadamantanu. 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 ¹⁴C 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 okres półtrwania ($t_{1/2}$) 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 częściowo wynikiem wydalania kanalikowego.

W nerkach zachodzi również proces wchłaniania zwrotnego z kanalików, prawdopodobnie przy udziale białek transportujących kationy. Po alkalizacji moczu szybkość wydalania memantyny przez nerki może ulec 7-9-krotnemu zwolnieniu (patrz punkt 4.4). Do alkalizacji moczu może dojść po radykalnej zmianie diety, np. zmiany diety mięsnej na wegetariańską, lub po przyjmowaniu dużych ilości leków alkalizujących treść żołądkową.

Liniowość lub nieliniowość

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

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 (zmiany typu Olney'a) wyłącznie po podaniu dawek prowadzących do bardzo dużych maksymalnych stężeń w surowicy. Rozwój zmian o typie wakuolizacji i martwicy poprzedzała ataksja oraz inne objawy przedkliniczne. Ponieważ działań tych nie obserwowano w długoterminowych badaniach prowadzonych zarówno na gryzoniach, jak i innych zwierzętach (nie gryzoniach), kliniczne znaczenie tych obserwacji pozostaje nieznane.

W badaniach toksyczności po wielokrotnym podawaniu dawek memantyny psom i gryzoniom, obserwowano nieregularne występowanie zmian w obrębie narządu wzroku, zmian tych nie stwierdzono u małp. Specjalistyczne 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. Działanie to znane jest także w przypadku innych substancji czynnych o właściwościach amfifilnych kationów. Istnieje potencjalny związek pomiędzy tą kumulacją a wakuolizacją obserwowaną w płucach. Działanie to obserwowano jedynie po podawaniu gryzoniom bardzo dużych dawek memantyny. Kliniczne znaczenie tych 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 po podawaniu dawek toksycznych dla matek, nie odnotowano też działań niepożądanych memantyny na płodność. U szczurów zaobserwowano zahamowanie wzrostu płodów po ekspozycji na memantynę takiej samej lub nieznacznie wyższej od ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Memantine Glenmark, 10 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana
Celuloza mikrokrystaliczna 98 %
Krzemionka koloidalna bezwodna 2 %
Kroskarmeloza sodowa
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka *Opadry White (03B28796)*

o składzie:

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400

Memantine Glenmark, 20 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana
Celuloza mikrokrystaliczna 98 %
Krzemionka koloidalna bezwodna 2 %
Kroskarmeloza sodowa
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka *Opadry 03B84713 Pink*

o składzie:

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium zawierający 14 tabletek powlekanych.

Dostępne wielkości opakowań:

Memantine Glenmark, 10 mg:

14, 28, 56, 98, 112, 120, 168, 180 lub 980 (opakowanie szpitalne) tabletek

Memantine Glenmark, 20 mg:

28, 56, 120, lub 980 (opakowanie szpitalne) tabletek

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Memantine Glenmark, 10 mg

Memantine Glenmark, 20 mg

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