

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Memabix, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Memabix, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Memabix, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Memabix, 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 5 mg memantyny chlorowodorku, co odpowiada 4,15 mg memantyny.

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg memantyny chlorowodorku, co odpowiada 8,31 mg memantyny.

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg memantyny chlorowodorku, co odpowiada 12,46 mg memantyny.

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 20 mg memantyny chlorowodorku, co odpowiada 16,62 mg memantyny.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 6,25 mg laktozy jednowodnej i 1,25 mg aspartamu.

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 12,5 mg laktozy jednowodnej i 2,5 mg aspartamu.

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 18,75 mg laktozy jednowodnej i 3,75 mg aspartamu.

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 25 mg laktozy jednowodnej i 5 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Memabix, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej to jasno różowe, okrągłe, płaskie, nakrapiane tabletki ze ściętymi brzegami o średnicy 7mm oraz wytłoczeniem "5" po jednej stronie.

Memabix, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej to jasno różowe, okrągłe, płaskie, nakrapiane tabletki ze ściętymi brzegami o średnicy 9mm oraz wytłoczeniem "10" po jednej stronie.

Memabix, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej to jasno różowe, okrągłe, płaskie, nakrapiane tabletki ze ściętymi brzegami o średnicy 11mm oraz wytłoczeniem "15" po jednej stronie.

Memabix, 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej to jasno różowe, okrągłe, płaskie, nakrapiane tabletki ze ściętymi brzegami o średnicy 12mm oraz wytłoczeniem "20" po jednej stronie.

## **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**

#### Dawkowanie

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 tolerowanie 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.

*Dorośli:*

Zwiększanie dawki

Maksymalna dawka dobową wynosi 20 mg na dobę. 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 jedną tabletkę 5 mg na dobę przez 7 dni.

2. tydzień (dzień 8-14):

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

3. tydzień (dzień 15-21):

Pacjent powinien zażywać jedną tabletkę 15 mg na dobę przez 7 dni.

Począwszy od 4. tygodnia:

Pacjent powinien zażywać jedną tabletkę 20 mg na dobę.

Dawka podtrzymująca

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg na dobę.

*Osoby w podeszłym wieku:* Na podstawie badań klinicznych określono, że dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat, zalecana dawka dobową wynosi 20 mg na dobę, zgodnie z opisanym powyżej schematem podawania leku.

*Zaburzenie czynności nerek:* U pacjentów z nieznacznie zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny 50 – 80 ml/min) modyfikacja dawki nie jest wymagana. W przypadku 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, to dawka może być zwiększona 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 Child-Pugh) 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 Memabix u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

*Dzieci i młodzież:* Produkt Memabix nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Produkt Memabix należy podawać raz na dobę, powinien być przyjmowany o tej samej porze każdego dnia. Tabletki 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 deksstrometorfan, ponieważ środki te wywierają wpływ na ten sam układ receptorowy co memantyna. Równoczesne podawanie tych środków może prowadzić do zwiększenia częstości występowania oraz nasilenia działań niepożądanych (głównie związanych z ośrodkowym układem nerwowym [OUN]) (patrz również punkt 4.5).

Należy uważnie monitorować stan pacjentów, u których występują czynniki, mogące prowadzić do zwiększenia pH moczu (patrz punkt 5.2 „Eliminacja”). Do czynników tych należą: drastyczne zmiany diety, np. diety mięsnej na wegetariańską lub przyjmowanie dużych dawek preparatów alkalizujących 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 liczba danych dotycząca podawania memantyny tym pacjentom. Z tego względu pacjentów z tymi chorobami należy podczas leczenia poddać wnikliwej obserwacji.

Memabix zawiera aspartam. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny i może być szkodliwy dla osób z fenyloketonurią.

Memabix zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) 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 cholinolitycznych 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 – konieczne może być dostosowanie ich dawki.
- Nie należy stosować równocześnie memantyny i amantadyny, gdyż wiąże się to z ryzykiem wystąpienia psychozy farmakotoksycznej. Obydwa produkty, o podobnej budowie chemicznej, są antagonistami NMDA. To samo może dotyczyć ketaminy i deksstrometorfanu (patrz również punkt 4.4). Opublikowano jeden opis przypadku dotyczący ryzyka związanego z równoczesnym stosowaniem memantyny i fenytoiny.

- Inne substancje czynne takie jak cymetydyna, ranitydyna, prokainamid, chinidyna, chinina oraz nikotyna, w których procesie wydalania bierze udział ten sam nerkowy układ transportu kationów, co w przypadku amantadyny, mogą także oddziaływać z memantyną, co może prowadzić do zwiększenia stężenia tych leków w osoczu.
- Może wystąpić zmniejszenie stężenia hydrochlorotiazydu (HCT) w surowicy, gdy memantyna stosowana jest jednocześnie z HCT lub jakimikolwiek preparatami 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**

##### Ciąża

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

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu memantyny na płodność mężczyzn i kobiet.

#### **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 Memabix 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**

##### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, leczonych produktem Memabix (1784 pacjentów) lub przyjmujących placebo (1595 pacjentów) ogólny wskaźnik częstości występowania reakcji niepożądanych nie różnił się znacząco w grupie przyjmującej produkt Memabix 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 produktem Memabix 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%).

#### *Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych*

Następujące reakcje niepożądane, wymienione w poniższej Tabeli, zgłoszono podczas badań klinicznych produktu Memabix oraz od momentu wprowadzenia do obrotu.

Reakcje niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów, 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze
Zaburzenia układu odpornościowego	Często	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia psychiczne	Często	Senność
	Niezbyt często	Splątanie
	Niezbyt często	Omamy <sup>1</sup>
	Nieznane	Reakcje psychotyczne <sup>2</sup>
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 tętnicze
	Niezbyt często	Zakrzepica żylna/zatorowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcia
	Niezbyt często	Wymioty
	Nieznane	Zapalenie trzustki <sup>2</sup>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
	Nieznane	Zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Bóle głowy
	Niezbyt często	Zmęczenie

<sup>1</sup> Omamy obserwowano głównie u pacjentów z ciężkim nasileniem choroby Alzheimera.

<sup>2</sup>

Pojedyncze przypadki odnotowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi i samobójstwami. Po wprowadzeniu leku do obrotu, u pacjentów leczonych produktem Memabix 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, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Z przeprowadzonych badań klinicznych oraz postmarketingowych dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania.

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

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

W innym przypadku dużego przedawkowania, pacjent także przeżył i wyzdrowiał. 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:* W przypadku przedawkowania leczenie powinno być objawowe. Nie jest dostępne specyficzne antidotum w przypadku zatrucia lub przedawkowania. Standardowe kliniczne procedury dotyczące usunięcia substancji czynnej np.: płukanie żołądka, podanie węgla leczniczego (przerwanie potencjalnego ponownego krążenia jelitowo-wątrobowego), zakwaszenie moczu, wymuszona diureza, powinny być odpowiednio zastosowane.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: 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 (całkowita punktacja w skali Krótkiej Oceny Stanu Psychicznego (Mini-Mental State Examination – MMSE) na początku badania wynosiła 3 - 14 punktów) obejmowało 252 pacjentów ambulatoryjnych. Badanie wykazało korzystny efekt leczenia memantyną w porównaniu do placebo w ciągu 6 miesięcy (analiza obserwowanych przypadków dla oceny funkcjonowania w oparciu o wywiad z pacjentem i opiekunem (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 (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 10 do 22 punktów) obejmowało 403 pacjentów. U pacjentów leczonych memantyną zaobserwowano statystycznie znamienne lepszy efekt terapeutyczny niż u pacjentów przyjmujących placebo w pierwszorzędnym punkcie końcowym: podskala oceny zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera (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 monoterapeutycznym badaniu dotyczącym leczenia choroby Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 11-23 punktów) zrandomizowano 470 pacjentów. W prospektywnie zdefiniowanej początkowej analizie, statystycznie istotne znaczenie nie zostało osiągnięte w pierwszorzędnym punkcie końcowym skuteczności, w 24 tygodniu.

Metaanaliza wyników leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania  $< 20$  punktów) pochodzących z sześciu 6-miesięcznych, kontrolowanych placebo badań III fazy (badania z memantyną w monoterapii jak również w politerapii ze stałą dawką inhibitora acetylocholinesterazy) 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%.  $t_{max}$  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  $\mu$ 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  $^{14}\text{C}$  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 ( $\text{Cl}_{\text{tot}}$ ) wynosi 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 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  $\mu\text{mol}$ .

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

W standardowych badaniach nie stwierdzono genotoksyczności memantyny. Badania obejmujące całe życie myszy i szczurów nie wykazały rakotwórczego działania memantyny. Nie stwierdzono działania teratogennego memantyny u szczurów i królików, nawet w przypadku podawania dawek toksycznych dla matek, nie odnotowano też niekorzystnych efektów memantyny na płodność.

U szczurów zaobserwowano zahamowanie wzrostu płodów przy poziomach ekspozycji, które były identyczne lub nieznacznie wyższe od poziomów ekspozycji u ludzi.



## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

polakrylina

sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

laktoza jednowodna

celuloza mikrokrystaliczna

mannitol (E 421)

kroskarmeloza sodowa

aspartam (E 951)

krzemionka koloidalna bezwodna

żelaza tlenek czerwony (E 172)

aromat mięty pieprzowej [maltodekstryna kukurydziana, skrobia kukurydziana modyfikowana, olejek mięty pieprzowej (*Mentha Arvensis*)]

magnezu stearynian

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

2 lata

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Memabix, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej pakowane są w blistry z folii Papier/PET/aluminium//PVC/aluminium/OPA.

Wielkości opakowań:

5mg, 15 mg, 20 mg

7, 28, 56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

10 mg

7, 28, 56, 112 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

**8. NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenia nr: 21660, 21661, 21662, 21663

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.01.2014

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