

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cognomem, 5 mg/dawkę, roztwór doustny

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jeden mililitr roztworu zawiera 71,43 mg sorbitolu (E 420) i 0,39 mg potasu, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Żółtawy, przezroczysty roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w diagnostyce i terapii choroby Alzheimera. Leczenie można rozpocząć 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 przez pacjenta, zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi. Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak utrzymuje się korzystne działanie terapeutyczne i pacjent dobrze toleruje leczenie memantyną. Przerwanie leczenia należy rozważyć, gdy brak jest oznak działania terapeutycznego lub w razie złej tolerancji leczenia.

Produkt Cognomem należy podawać raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia.

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, aż do 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

*Dorośli:* Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg na dobę.

### **Specjalne grupy pacjentów**

#### *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 produktu leczniczego.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie należy stosować produktu Cognomem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) nie jest wymagane dostosowanie dawki. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami 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, to dawka może być zwiększona do 20 mg na dobę zgodnie ze standardowym schematem zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 5-29 ml/min) dawka dobową powinna wynosić 10 mg (1 ml roztworu, co odpowiada dwukrotnemu naciśnięciu aktywacji pompki dozującej).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B w skali Childa-Pugha) nie ma potrzeby dostosowania dawki. Nie ma dostępnych danych na temat stosowania memantyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Cognomem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### **Sposób podawania**

Roztwór może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Roztworu nie wolno wlewać ani pompować do ust bezpośrednio z butelki czy pompki dozującej. Dawkę roztworu należy odmierzyć za pomocą pompki dozującej na łyżkę lub do szklanki z wodą.

Szczegółowa instrukcja dotyczące przygotowania i posługiwania się produktem leczniczym, 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

Należy zachować ostrożność 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 czy deksztrometorfan. Związki te wywierają wpływ na ten sam układ receptorowy co memantyna, dlatego jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych 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. z mięsnej na wegetariańską, lub przyjmowanie dużych dawek produktów leczniczych alkalizujących treść żołądkową. Przyczyną zwiększenia pH moczu może być również nerkowa kwasica cewkowa (ang. RTA, *renal tubulary acidosis*) oraz ciężkie zakażenia 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 serca (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 wnikliwie obserwować.

Roztwór doustny zawiera sorbitol. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

#### 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 produktów leczniczych zmniejszających napięcie mięśni szkieletowych, dantrolenu lub 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 deksztrometorfanu (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, w przypadku których w 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 produktów w osoczu.
- Może wystąpić zmniejszenie stężenia hydrochlorotiazydu (HCT) w surowicy, gdy memantyna stosowana jest jednocześnie z HCT lub jakimikolwiek produktami leczniczymi zawierającymi HCT.
- Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. INR, *international normalized ratio*) 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 z pojedynczą dawką, u młodych, zdrowych osób nie obserwowano istotnych interakcji pomiędzy substancjami czynnymi – memantyną a gliburydem i (lub) metforminą lub donepezylem.

W badaniu klinicznym u młodych, zdrowych osób 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), monoooksygenazy zawierającej flawinę, ani hydrolazy epoksydowej lub sulfationowej.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

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

Nie wiadomo, czy memantyna przenika do mleka ludzkiego, jednak jest to możliwe ze względu na lipofilne właściwości produktu leczniczego. Kobiety przyjmujące memantynę nie powinny karmić piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Choroba Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zazwyczaj powoduje upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponadto produkt leczniczy Cognomem wywiera nieznaczny do umiarkowanego 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 do ciężkiego, leczonych memantyną (1784 pacjentów) lub przyjmujących placebo (1595 pacjentów) 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% vs. 5,6%), ból głowy (5,2% vs. 3,9%), zaparcia (4,6% vs. 2,6%), senność (3,4% vs. 2,2%) i nadciśnienie tętnicze (4,1% vs. 2,8%).

Następujące działania niepożądane, wymienione w poniższej tabeli, zostały zebrane podczas badań klinicznych memantyny oraz od momentu jej wprowadzenia do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów, używając następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  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 MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia psychiczne	Często	Senność
	Niezbyt często	Splątanie, omamy <sup>1</sup>
	Nieznana	Reakcje psychotyczne <sup>2</sup>
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, 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 i (lub) zatorowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcia
	Niezbyt często	Wymioty
	Nieznana	Zapalenie trzustki <sup>2</sup>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból 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 produktu leczniczego do obrotu.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi i samobójstwami. Zgłaszano takie przypadki po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych memantyną.

#### 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

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania pochodzące z przeprowadzonych badań klinicznych oraz uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

**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, uczucie senności, senność, zawroty głowy, pobudzenie, agresja, omamy oraz zaburzony chód) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (wymioty i biegunka).

W przypadku największego przedawkowania, pacjent przeżył doustne zażycie 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 znane specyficzne antidotum w przypadku zatrucia lub przedawkowania. Należy zastosować, zgodnie z potrzebą, standardowe kliniczne procedury dotyczące usunięcia substancji czynnej, np.: płukanie żołądka, podanie węgla leczniczego (przerwanie potencjalnego ponownego 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: leki psychoanaleptyczne, leki przeciw otępieniu, inne leki przeciw otępieniu.  
kod ATC: N06DX01.

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że zaburzenia neuroprzeżywalności 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 (ang. MMSE, *Mini-Mental State Examination*) 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 (ang. CIBIC-plus, *clinician's interview based impression of change*):  $p=0,025$ ; oceny wykonywania czynności życiowych w chorobie Alzheimera (ang. ADCS-ADLsev, *Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living*):  $p=0,003$ ; oceny zaburzeń funkcji poznawczych (ang. SIB, *severe impairment battery*):  $p=0,002$ ].

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 (ang. ADAS cog, *Alzheimer's Disease Assessment Scale*) ( $p=0,003$ ) i CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) w 24. tygodniu na podstawie danych z ostatniej dokonanej obserwacji (ang. LOCF, *Last Observation Carried Forward*). W innym monoterapeutycznym badaniu dotyczącym leczenia choroby Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 11 do 23 punktów) zrandomizowano 470 pacjentów. W prospektywnie zdefiniowanej początkowej analizie, statystycznie istotne znaczenie nie zostało osiągnięte w pierwszorzędnym punkcie końcowym skuteczności w tygodniu 24.

Metaanaliza wyników leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (całkowita punktacja w skali MMSE  $< 20$  punktów) pochodzących z sześciu 6-miesięcznych, kontrolowanych placebo badań III fazy (badania z memantyną w monoterapii, jak również w politerapii ze stałą dawką inhibitorów acetylocholinesterazy) wykazały statystycznie istotny 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% vs. 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 produktu leczniczego. 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  $\mu$ 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 mc. Memantyna wiąże się z białkami osocza w około 45%.

### Metabolizm

U ludzi, około 80% memantyny występuje w krążeniu w postaci niezmienionej. Głównymi metabolitami u ludzi są N-3,5-dimetyloglutantan, 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 m<sup>2</sup> pc., a 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 produktów leczniczych 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 podawaniu memantyny w dawce dobowej wynoszącej 20 mg, stężenie produktu leczniczego 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  $\mu$ mol.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

W badaniach toksyczności po wielokrotnym podawaniu produktu leczniczego gryzoniom i psom, 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 kationów amfifilnych. Istnieje potencjalny związek pomiędzy tą kumulacją a wakuolizacją obserwowaną w płucach. Efekt ten obserwowano jedynie w przypadku podawania gryzoniom bardzo dużych dawek produktu leczniczego. Kliniczne znaczenie powyższych obserwacji jest 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 także niekorzystnego wpływu 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**

Potasu sorbinian (E 202)  
Sorbitol ciekły 70% (niekrystalizujący) (E 420)  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

18 miesięcy.  
Po otwarciu zawartość butelki należy zużyć w ciągu 3 miesięcy.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Butelkę z osadzoną pompką dozującą należy przechowywać i transportować tylko w pozycji pionowej.

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

Butelka ze szkła oranżowego o pojemności 50 lub 100 ml zamknięta polipropylenową (PP) nakrętką zabezpieczającą przed odkręcaniem oraz polietylenowym (PE) korkiem uszczelniającym. Wraz z produktem leczniczym dostarczana jest pompka dozująca w plastikowej torbie.  
Wielkości opakowań: 1 × 50 ml, 10 × 50 ml oraz 1 × 100 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Instrukcja dotycząca właściwego używania pompki dozującej znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **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**