

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Memantine Teva, 10 mg, tabletki powlekane

Memantine Teva, 20 mg, tabletki powlekane

Memantine Teva, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg memantyny chlorowodorku, co odpowiada 4,15 mg memantyny.

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

Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg memantyny chlorowodorku, co odpowiada 12,46 mg memantyny.

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana Memantine Teva 15 mg zawiera 0,094 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

10 mg: Biała lub prawie biała, owalna tabletki powlekana o wymiarach około 9,1 mm x 4,6 mm. Z jednej strony, z wytłoczonym napisem „M” po każdej stronie linii podziału, a z drugiej strony z wytłoczonym napisem „1” po lewej, a „0” po prawej stronie linii podziału.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

20 mg: Jasnoróżowa lub różowa, owalna tabletki powlekana o wymiarach około 12,1 mm x 6,5 mm, z wytłoczonym napisem „M” po jednej stronie tabletki i „20” po drugiej stronie.

5 mg: Biała lub prawie biała owalna tabletki powlekana o wymiarach około 8,1 mm x 4,1 mm, z wytłoczonym napisem „M” po jednej stronie tabletki i „5” po drugiej stronie.

10 mg: Biała lub prawie biała, owalna tabletki powlekana o wymiarach około 9,1 mm x 4,6 mm. Z jednej strony, z wytłoczonym napisem „M” po każdej stronie linii podziału, a z drugiej strony z wytłoczonym napisem „1” po lewej, a „0” po prawej stronie linii podziału. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

15 mg: jasnopomarańczowe lub pomarańczowe, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 11,1 mm x 6,4 mm, z wytłoczonym napisem „M” po jednej stronie tabletki i „15” po drugiej stronie.

20 mg: Jasnoróżowa lub różowa, owalna tabletki powlekana o wymiarach około 12,1 mm x 6,5 mm, z wytłoczonym napisem „M” po jednej stronie tabletki i „20” po drugiej stronie.

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 tolerowanie i dawkowanie memantyny, szczególnie w ciągu pierwszych trzech miesięcy po rozpoczęciu 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 długo utrzymuje się korzystne działanie terapeutyczne i pacjent dobrze toleruje leczenie memantyną. Przerwanie leczenia należy rozważyć, gdy wystąpi brak oznak działania terapeutycznego lub w przypadku złej tolerancji leczenia.

Dawkowanie

Memantine Teva, 10 mg, tabletki powlekane

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 poniższym schematem:

Tydzień 1. (dzień 1.-7.)	Pacjent powinien przyjmować połowę tabletki powlekanej 10 mg (5 mg) na dobę przez 7 dni.
Tydzień 2. (dzień 8.-14.):	Pacjent powinien przyjmować jedną tabletkę powlekaną 10 mg na dobę przez 7 dni.
Tydzień 3. (dzień 15.-21.):	Pacjent powinien przyjmować półtorej tabletki powlekanej 10 mg (15 mg) na dobę przez 7 dni.
Począwszy od 4. tygodnia:	Pacjent powinien przyjmować 2 tabletki powlekane 10 mg (20 mg) na dobę.

Memantine Teva, 20 mg, tabletki powlekane

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 poniższym schematem:

Dla zwiększania dawki dostępne są inne moce tabletek.

Tydzień 1. (dzień 1.-7.)	Pacjent powinien przyjmować 5 mg na dobę przez 7 dni.
Tydzień 2. (dzień 8.-14.):	Pacjent powinien przyjmować 10 mg na dobę przez 7 dni.
Tydzień 3. (dzień 15.-21.):	Pacjent powinien przyjmować 15 mg na dobę przez 7 dni.
Począwszy od 4. tygodnia:	Pacjent powinien przyjmować jedną tabletkę powlekaną 20 mg na dobę.

Memantine Teva, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, tabletki powlekane

Dorośli

Zwiększanie dawki

Maksymalna dawka dobową wynosi 20 mg na dobę. Zalecana dawka początkowa to 5 mg na dobę, stopniowo zwiększana przez pierwsze 4 tygodnie leczenia do uzyskania dawki podtrzymującej, zgodnie z poniższym schematem:

Tydzień 1. (dzień 1.-7.)	Pacjent powinien przyjmować jedną tabletkę powlekaną 5 mg na dobę (białą lub prawie białą) przez 7 dni.
Tydzień 2. (dzień 8.-14.):	Pacjent powinien przyjmować jedną tabletkę powlekaną 10 mg na dobę (białą lub prawie białą) przez 7 dni.
Tydzień 3. (dzień 15.-21.):	Pacjent powinien przyjmować jedną tabletkę powlekaną 15 mg na dobę (jasnopomarańczową lub pomarańczową) przez 7 dni.
Począwszy od 4. tygodnia:	Pacjent powinien przyjmować jedną tabletkę powlekaną 20 mg na dobę (jasnoróżową lub różową) przez 7 dni.

Maksymalna dawka dobową wynosi 20 mg.

Dawka podtrzymująca

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 na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z nieznacznymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50 – 80 ml/min) modyfikacja dawki nie jest wymagana. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 49 ml/min) dawka dobową 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 zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 5 – 29 ml/min) dawka dobową powinna wynosić 10 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z nieznacznymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B w skali Childa-Pugha) nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Brak danych dotyczących stosowania memantyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się podawania memantyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Memantynę należy stosować raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Tabletkę powlekaną można stosować 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 deksztrometorfan, 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 produktów alkalinizujących treść żołądkową. Przyczyną zwiększenia pH moczu może być również nerkowa kwasica cewkowa lub 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 serca (NYHA III-IV) lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, dostępna jest jedynie ograniczona ilość danych dotyczących podawania memantyny tym pacjentom. Z tego względu pacjentów z tymi schorzeniami należy podczas leczenia poddać wnikliwej obserwacji.

Produkt Memantine Teva, 15 mg, tabletki powlekane zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110), która może powodować reakcje alergiczne.

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 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 leków w osoczu.
- Może wystąpić zmniejszenie stężenia hydrochlorotiazydu (HCT) w surowicy, w przypadku, gdy memantyna stosowana jest jednocześnie z HCT lub jakimikolwiek produktami zawierającymi HCT.
- Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. 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 osób nie obserwowano istotnego wpływu memantyny na farmakokinetykę galantaminy.

Memantyna *in vitro* nie hamuje aktywności enzymów CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monoooksygenazy zawierającej flawinę, ani hydrolazy epoksydowej lub sulfationowej.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie można wykluczyć toksycznego wpływu memantyny na płód. Ryzyko stosowania u ludzi nie jest znane, ponieważ brak danych klinicznych dotyczących stosowania memantyny u kobiet w okresie ciąży. 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 do ciężkiego zazwyczaj powoduje upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Memantyna 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 do ciężkiego, 1784 pacjentów leczonych memantyną i 1595 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 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 działania niepożądane, wymienione w poniższej Tabeli, zostały zebrane podczas badań klinicznych z memantyną oraz od momentu 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 ($\geq 1/1\ 000$ 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	Senność

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze
	Niezbyt często Częstość nieznana	Splątanie, Omamy ¹ Reakcje psychiatryczne ²
Zaburzenia układu nerwowego	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 Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyt często	Bóle głowy Zmęczenie

¹ Omamy obserwowano głównie u pacjentów z ciężkim nasileniem choroby Alzheimera.

² Pojedyncze przypadki odnotowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi i samobójstwami. 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: ndl@urpl.gov.pl.

4.9. Przedawkowanie

Z przeprowadzonych badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu 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. Należy zastosować 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), powinno się rozważyć ostrożne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki; Inne leki przeciw otępieniu starczemu, kod ATC: N06DX01.

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że zaburzenia neuroprzekątnictwa 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. 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 (ang. clinician's interview based impression of change – CIBIC-plus): $p=0,025$; oceny wykonywania czynności życiowych w chorobie Alzheimera (ang. Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living – ADCS-ADLsev): $p=0,003$; oceny zaburzeń funkcji poznawczych (ang. 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 (ang. 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 (ang. 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 do 23 punktów) zrandomizowano 470 pacjentów.

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) pochodzących

z sześciu 6-miesięcznych, kontrolowanych placebo badań III fazy (badania z memantyną w monoterapii jak również w politerapii ze stałą dawką inhibitora acetylocholinesterazy) wykazały statystycznie znaczący 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 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 alkalinizujących treść żołądkową.

Liniowość

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

Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

W przypadku podawania memantyny w dawce dobowej wynoszącej 20 mg, stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga wartość k_i (k_i = stała hamowania), która w korze płatów czołowych ludzkiego mózgu ma dla memantyny wartość 0,5 μ 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 nieznane.

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 amfifilowych 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 niekorzystnego wpływu memantyny na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze:

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Memantine Teva, 10 mg, tabletki powlekane
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk

Memantine Teva, 20 mg, tabletki powlekane

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 6000
Makrogol 400
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Indygotyna (E132)
Żelaza tlenek czarny (E172)

Memantine Teva, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, tabletki powlekane

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)

Dodatkowo dla tabletek powlekanych 5 mg i 10 mg

Talk

Dodatkowo dla tabletek powlekanych 15 mg

Makrogol 3350
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żółcień pomarańczowa FCF (E110)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Dodatkowo dla tabletek powlekanych 20 mg

Makrogol 6000
Makrogol 400
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Indygotyna (E132)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 30 dni (30 tabletek powlekanych), 100 dni (100 tabletek powlekanych), 200 dni (200 tabletek powlekanych).

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Al/PVC-Al lub blistry transparentne PVC/PE/PVDC-Al lub blistry transparentne PVC/PVDC-Al lub butelki HDPE z PP zakrętką z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci i środkiem pochłaniającym wilgoć.

Mementine Teva, 10 mg, tabletki powlekane

Wielkości opakowań: 14, 14x1, 20, 20x1, 21, 21x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 42, 42x1, 50, 50x1, 50x1 (opakowanie szpitalne), 56, 56x1, 60, 60x1, 90, 90x1, 98, 98x1, 100, 100x1, 112, 112x1, 120, 120x1, 168, 168x1, 180, 180x1 tabletek powlekanych (blistry) i 30, 100, 200 tabletek powlekanych (butelka). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Mementine Teva, 20 mg, tabletki powlekane

Wielkości opakowań: 14, 14x1, 20, 20x1, 21, 21x1, 28, 28x1, 28 (opakowanie kalendarzowe), 28x1 (opakowanie kalendarzowe), 30, 30x1, 42, 42x1, 50, 50x1, 50x1 (opakowanie szpitalne), 56, 56x1, 56 (opakowanie kalendarzowe), 56x1 (opakowanie kalendarzowe), 60, 60x1, 90, 90x1, 98, 98x1, 100, 100x1, 112, 112x1, 120, 120x1, 168, 168x1, 180, 180x1 tabletek powlekanych (blistry) i 30, 100, 200 tabletek powlekanych (butelka).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Memantine Teva, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, tabletki powlekane

Wielkości opakowań: 28 tabletek powlekanych w blisterach (7 tabletek powlekanych 5 mg, 7 tabletek powlekanych 10 mg, 7 tabletek powlekanych 15 mg, 7 tabletek powlekanych 20 mg).

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO