

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Morysa, 10 mg, tabletki powlekane

Morysa, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Morysa, 10 mg, tabletki powlekane: Jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg memantyny chlorowodoru, ekwiwalent 8,31 mg memantyny.

Morysa, 20 mg, tabletki powlekane: Jedna tabletki powlekana zawiera 20 mg memantyny chlorowodoru, ekwiwalent 16,62 mg memantyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana 10 mg zawiera 0,704 mg sodu

Każda tabletki powlekana 20 mg zawiera 1,408 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Lek Morysa 10 mg występuje w postaci białych lub prawie białych, owalnych, obustronnie wypukłych tabletek powlekanych, z rowkiem dzielącym z jednej i z drugiej strony o rozmiarach 12 mm x 5,4 mm. Tabletki może być podzielona na dwie jednakowe dawki.

Lek Morysa 20 mg występuje w postaci brązowych, podłużnych, obustronnie wypukłych tabletek powlekanych, z rowkiem dzielącym z jednej i z drugiej strony, o rozmiarach 15,25 mm x 8,25 mm. Tabletki może być podzielona na dwie jednakowe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Lek jest przeznaczony do leczenia dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz posiadający doświadczenie w diagnostyce i terapii choroby Alzheimera.

Dawkowanie

Leczenie można rozpocząć tylko wówczas, gdy osoba sprawująca opiekę, zapewni stały nadzór nad przyjmowaniem produktu leczniczego przez pacjenta. Diagnozę należy postawić zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Należy regularnie oceniać tolerancję 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 aktualnymi 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 brak oznak działania terapeutycznego lub w przypadku złej tolerancji leczenia przez pacjenta.

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:

Tydzień 1. (dzień 1-7):

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

Tydzień 2. (dzień 8-14):

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

Tydzień 3. (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 albo 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 dobową wynosi 20 mg na dobę (dwie tabletki powlekane 10 mg lub jedna tabletkę powlekaną 20 mg raz 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 konieczna. W przypadku 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 dawka może być zwiększona 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 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 poważnym zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się podawania produktu Morysa u pacjentów z poważnym zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież:

Brak danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Morysa należy podawać doustnie raz na dobę o tej samej porze każdego dnia. Tabletki powlekane można przyjmować z posiłkiem albo przed posiłkiem.

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. przejście z diety mięsnej na wegetariańską lub przyjmowanie dużych dawek preparatów alkalinizujących treść żołądkową. Przyczyną zwiększenia pH moczu może być również nerkowa kwasica cewkowa oraz ciężkie zakażenia dróg moczowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Proteus*.

Ponieważ z większości badań klinicznych wykluczono pacjentów ze świeżo przebyłym zawałem mięśnia sercowego, z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca (NYHA III-IV) lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, dostępna jest jedynie ograniczona ilość danych dotycząca podawania memantyny tym pacjentom. Z tego względu pacjentów z tymi schorzeniami należy podczas leczenia poddać wnikliwej obserwacji.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

- Mechanizm działania wskazuje, że skutki działania L-dopy, agonistów receptorów dopaminergicznych oraz środków antycholinergicznych mogą być zwiększone przez równoczesne podawanie antagonistów NMDA, takich jak memantyna. Działanie barbituranów i neuroleptyków może ulec osłabieniu. Podawanie memantyny może modyfikować działanie stosowanych równocześnie leków zmniejszających napięcie mięśni szkieletowych, dantrolenu i baklofenu, konieczne może być dostosowanie ich dawki.
- Nie należy stosować równocześnie memantyny i amantadyny, gdyż wiąże się to z ryzykiem wystąpienia psychozy farmakotoksycznej. Obydwa leki, o podobnej budowie chemicznej, są antagonistami NMDA. To samo może dotyczyć ketaminy i deksztrometofanu (patrz również punkt 4.4). Opublikowano jeden opis przypadku dotyczący możliwego 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 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 dzienną, 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 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

Ciąża

Dane dotyczące podawania memantyny kobietom w ciąży są ograniczone lub niedostępne. 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 należy 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 odnotowano żadnych działań niepożądanych memantyny dotyczących płodności u kobiet i mężczyzn.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim zazwyczaj powoduje zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Produkt Morysa 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 szczególnej ostrożności.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem o nasileniu łagodnym do ciężkiego 1784 pacjentów było leczonych memantyny chlorowodorkiem a 1595 pacjentów przyjmowało 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 chlorowodorkiem 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%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane, wymienione w poniższej Tabeli, zostały zebrane podczas badań klinicznych memantyny chlorowodorku oraz po jego wprowadzenia do obrotu.

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 ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy występowanie działań niepożądanych uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia psychiczne	Często	Senność
	Niezbyt często	Splątanie
	Niezbyt często	Omamy ¹
	Częstość nieznana	Reakcje psychotyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
	Często	Zaburzenia równowagi
	Niezbyt często	Nieprawidłowy chód
	Bardzo rzadko	Napady padaczkowe
Zaburzenia serca	Méně časté	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
	Częstość nieznana	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	Bóle głowy
	Niezbyt często	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 memantyny chlorowodorkiem raportowano 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.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, e-mail:ndl@urpl.gov.pl.

4.9. Przedawkowanie

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

Objawy przedawkowania:

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 mniej niż 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. W razie potrzeby można zastosować standardowe procedury kliniczne 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, 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.

Mechanizm działania

Memantyna jest zależnym od potencjału, o średnim powinowactwie, niekompetytywnym antagonistą receptora NMDA. Modyfikuje działania niepożądane zwiększonych stężeń glutaminianu, które mogą prowadzić do zaburzenia czynności neuronów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania:

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 skutek leczenia memantyną w porównaniu do placebo w ciągu 6 miesięcy (analiza obserwowanych przypadków dla oceny funkcjonowania na podstawie wywiadu 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 do 23 punktów) wylosowano 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 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 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 skutkiem 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 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 krótkoterminowych 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 nieznanne.

W standardowych badaniach nie stwierdzono genotoksyczności memantyny. Badania obejmujące całe życie myszy i szczurów nie wykazały rakotwórczego działania memantyny. Nie stwierdzono działania teratogennego memantyny u szczurów i królików, nawet w przypadku podawania dawek toksycznych dla matek, nie odnotowano też niekorzystnych efektów memantyny na płodność. U szczurów zaobserwowano zahamowanie wzrostu płodów przy poziomach ekspozycji, które były identyczne lub nieznacznie wyższe od poziomów ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki dla 10 i 20 mg tabletki powlekanej:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza 2910
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki dla 10 i 20 mg tabletki powlekanej:

10 mg tabletka powlekana

Otoczka Instacoat Universal White (A05R00013):

Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400

20 mg tabletka powlekana

Otoczka Instacoat Universal Brown (A05R00608):

Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Makrogol 400

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

Butelka HDPE: zużyć do 75 dni po pierwszym otwarciu.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

28, 42, 56 i 98 tabletek.

Butelka z HDPE z saszetką zawierającą środek pochłaniający wilgoć, z zakrętką z PP i uszczelnieniem z Aluminium/PVDC.

30, 100 i 500 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SVUS Pharma a.s.

Smetanovo nábřeží 1238/20a

500 02 Hradec Králové

Republika Czeska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22233, 22234

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

19/12/2014

10. DATA ZATWIERDZENIA TEKSTU

03/08/2018