

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Memabix, 10 mg/mL, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 10 mg memantyny chlorowodorku, co odpowiada 8,31 mg memantyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każdy 1 mililitr roztworu zawiera 100,25 mg sorbitlu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny lub żółtawy i bezwonny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym 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 tolerancję i dawkowanie memantyny, szczególnie w ciągu pierwszych trzech miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Następnie należy regularnie oceniać działanie terapeutyczne memantyny oraz tolerancję leczenia 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 memantyną należy rozważyć, gdy brak oznak działania terapeutycznego lub w przypadku złej tolerancji leczenia.

Dorośli:

Zwiększanie dawki

Maksymalna dawka dobową wynosi 20 mg raz 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 przyjmować 0,5 ml roztworu (5 mg) raz na dobę przez 7 dni.

2. tydzień (dzień 8.-14.):

Pacjent powinien przyjmować 1 ml roztworu (10 mg) raz na dobę przez 7 dni.

3. tydzień (dzień 15.-21.):

Pacjent powinien przyjmować 1,5 ml roztworu (15 mg) raz na dobę przez 7 dni.

Począwszy od 4. tygodnia:

Pacjent powinien przyjmować 2 ml roztworu (20 mg) raz na dobę.

Dawka podtrzymująca

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg (2 ml roztworu) 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 (2 ml roztworu), zgodnie z opisanym powyżej schematem podawania leku.

Zaburzenia 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) dawka dobową powinna wynosić 10 mg (1 ml roztworu). 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 (1 ml roztworu).

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 leku Memabix u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

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

Sposób podawania

Memabix należy podawać raz na dobę o tej samej porze każdego dnia. Roztwór może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Roztworu nie wolno wlewać ani pompować do ust bezpośrednio z butelki czy strzykawki. Należy odmierzyć odpowiednią ilość roztworu na łyżkę lub do szklanki z wodą. Dokładna instrukcja przygotowania i stosowania leku, 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

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z padaczką, z drgawkami w wywiadzie lub u pacjentów z czynnikami predysponującymi do padaczki.

Należy unikać równoczesnego stosowania innych antagonistów kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), takich jak amantadyna, ketamina czy deksrometorfan, ponieważ substancje te wywierają wpływ na ten sam układ receptorowy co memantyna. Równoczesne ich podawanie 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 leków zobojętniających 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 niedawno przeżytym 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.

Substancje pomocnicze: Roztwór doustny zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

- Mechanizm działania wskazuje, że działanie L-dopy, agonistów receptorów dopaminergicznych oraz leków przeciwcholinergicznych mogą być nasilone 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 deksztrometorfanu (patrz również z 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 produktem zawierającym HCT.
- Po wprowadzeniu produktu 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 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

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania memantyny w czasie ciąży. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują na istnienie potencjalnego ryzyka zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, przy poziomach ekspozycji identycznych lub minimalnie większych 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 kobiet karmiących piersią. 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 samców ani samic w badaniach nieklinicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera o nasileniu umiarkowanym lub dużym zazwyczaj powoduje zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Dodatkowo 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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem o nasileniu małym do umiarkowanego, 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 małe 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 memantyny oraz od momentu wprowadzenia do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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	
<i>Niezbyt często</i>	Zakażenia grzybicze
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Często</i>	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia psychiczne	
<i>Często</i>	Senność
<i>Niezbyt często</i>	Splątanie Omamy ¹
<i>Częstość nieznana</i>	Reakcje psychotyczne ²
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Często</i>	Zawroty głowy Zaburzenia równowagi
<i>Niezbyt często</i>	Nieprawidłowy chód
<i>Bardzo rzadko</i>	Napady padaczkowe
Zaburzenia serca	
<i>Niezbyt często</i>	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	

<i>Często</i>	Nadciśnienie tętnicze
<i>Niezbyt często</i>	Zakrzepica żylna/zatorowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Często</i>	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Często</i>	Zaparcia
<i>Niezbyt często</i>	Wymioty
<i>Częstość nieznana</i>	Zapalenie trzustki ²
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Często</i>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<i>Częstość nieznana</i>	Zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Często</i>	Bóle głowy
<i>Niezbyt często</i>	Zmęczenie

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

² Pojedyncze przypadki odnotowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi i samobójstwami. Po wprowadzeniu produktu 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: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również 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 uczucia 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. Wystąpiły 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 dostępna specyficzna odtrutka w przypadku zatrucia lub przedawkowania. Powinny zostać zastosowane odpowiednie 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, ogólnego nadmiernego pobudzenia 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, niekompetywnym antagonistą receptora NMDA.

Modyfikuje działanie patologicznie zwiększonych stężeń glutamianu, które mogą prowadzić do zaburzenia czynności neuronów.

Badania kliniczne:

Kluczowe badanie z zastosowaniem memantyny w monoterapii w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do dużego (całkowita punktacja w skali Krótkiej Oceny Stanu Psychicznego (Mini-Mental State Examination – MMSE) na początku badania wynosiła 3 - 14 punktów) obejmowało 252 pacjentów leczonych ambulatoryjnie. Badanie wykazało korzystny działanie 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 małym 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 małym 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 dużego (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 terapii skojarzonej 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 mc. 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 ($Cl_{calc.}$) 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 zobojętniających 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 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 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 niekorzystnego działania memantyny na płodność. U szczurów zaobserwowano zahamowanie wzrostu płodów przy poziomach ekspozycji, które były identyczne lub nieznacznie większe od poziomów ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.
Po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego typu III z zakrętką z PE i strzykawką doustną z PP z podziałką (strzykawka 2mL z podziałką od 0,5 mL co 0,5 mL) oraz łącznikiem do strzykawki z PE w tekturowym pudełku.

Szklane butelki zawierają 50 mL lub 100 mL roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

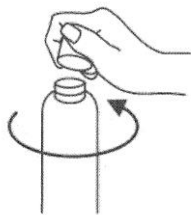
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Roztworu nie wolno wlewać do ust bezpośrednio z butelki czy strzykawki doustnej.

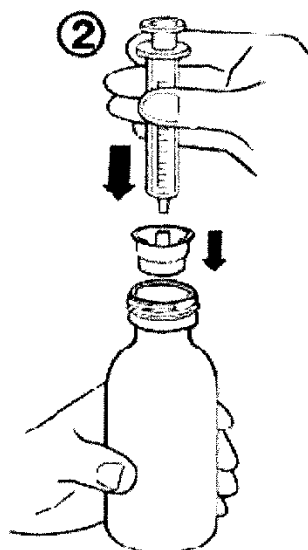
Należy za pomocą strzykawki odmierzyć dawkę leku na łyżkę lub do szklanki z wodą.

- Otwarcie butelki: Nakrętkę należy odkręcić w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i zdjąć (ryc. 1).

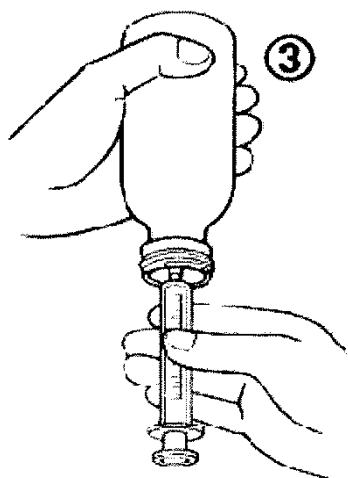
①



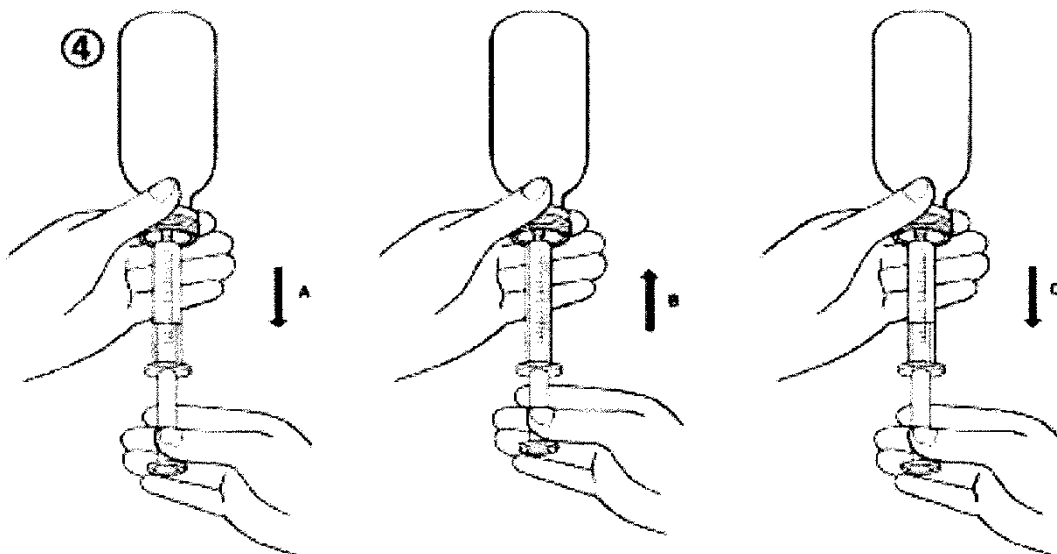
- Nałożyć na butelkę łącznik do strzykawki (ryc. 2). Upewnić się, że łącznik ściśle przylega do szyjki butelki
- Strzykawkę nałożyć na łącznik (ryc. 2).



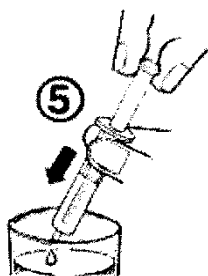
- Odwrócić butelkę do góry dnem (ryc. 3).



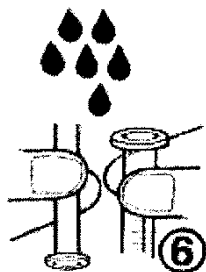
- Napęlnić strzykawkę niewielką ilością roztworu poprzez nieznaczne wyciągnięcie tłoka (ryc. 4A). Następnie nacisnąć tłok w celu usunięcia pęcherzyków powietrza (ryc. 4B). Następnie pociągnąć tłok do znaku w mililitrach (ml) odpowiadającemu dawce zalecanej przez lekarza (rys. 4C).



- Obrócić butelkę i usunąć strzykawkę z łącznika.
- Opróżnij zawartość strzykawki na łyżkę bądź do szklanki z wodą, wciskając tłok tak daleko jak to jest możliwe w strzykawce (rys. 5).



- Wypić całą zawartość szklanki lub łyżki.
- Przepłukać strzykawkę wodą (ryc. 6).



- Zakręcić butelkę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21678

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

06/02/2014

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