

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

---

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Memantine Alvogen, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Memantine Alvogen, 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Memantine Alvogen, 5 mg +10 mg + 15mg + 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej (opakowanie wielodawkowe do leczenia początkowego)

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 5 mg memantyny chlorowodorku, co odpowiada 4,15 mg memantyny.  
Jedna tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg memantyny chlorowodorku, co odpowiada 8,31 mg memantyny.  
Jedna tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg memantyny chlorowodorku, co odpowiada 12,46 mg memantyny.  
Jedna tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 20 mg memantyny chlorowodorku, co odpowiada 16,62 mg memantyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletki 5 mg zawiera 6,25 mg laktozy jednowodnej i 1,25 mg aspartamu.  
Jedna tabletki 10 mg zawiera 12,5 mg laktozy jednowodnej i 2,5 mg aspartamu.  
Jedna tabletki 15 mg zawiera 18,75 mg laktozy jednowodnej i 3,75 mg aspartamu.  
Jedna tabletki 20 mg zawiera 25 mg laktozy jednowodnej i 5 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Okrągła, jasno-różowa, płaska, cętkowana tabletki ze skośnymi krawędziami o wymiarach 7 mm z wytłoczeniem „5” na jednej stronie.  
Okrągła, jasno-różowa, płaska, cętkowana tabletki ze skośnymi krawędziami o wymiarach 9 mm z wytłoczeniem „10” na jednej stronie.  
Okrągła, jasno-różowa, płaska, cętkowana tabletki ze skośnymi krawędziami o wymiarach 11 mm z wytłoczeniem „15” na jednej stronie.  
Okrągła, jasno-różowa, płaska, cętkowana tabletki ze skośnymi krawędziami o wymiarach 12 mm z wytłoczeniem „20” na jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Memantine Alvogen jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

#### 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 skuteczność kliniczną memantyny oraz tolerancję leczenia przez pacjenta zgodnie z aktualnie obowiązującymi klinicznymi wytycznymi. Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo utrzymuje się korzystne działanie terapeutyczne i pacjent dobrze toleruje leczenie memantyną. Przerwanie leczenia należy rozważyć w razie braku działania terapeutycznego lub gdy pacjent nie toleruje terapii.

### Dawkowanie

*Dorośli:*

#### *Schemat zwiększania dawki do dawki podtrzymującej*

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	Jedna tabletki 5 mg na dobę przez 7 dni <i>(Okrągła, jasno-różowa, płaska, cętkowana tabletki ze skośnymi krawędziami o wymiarach 7 mm z wytłoczeniem „5” na jednej stronie.)</i>
Tydzień 2	Jedna tabletki 10 mg na dobę przez 7 dni <i>(Okrągła, jasno-różowa, płaska, cętkowana tabletki ze skośnymi krawędziami o wymiarach 9 mm z wytłoczeniem „10” na jednej stronie.)</i>
Tydzień 3	Jedna tabletki 15 mg na dobę przez 7 dni. <i>(Okrągła, jasno-różowa, płaska, cętkowana tabletki ze skośnymi krawędziami o wymiarach 11 mm z wytłoczeniem „15” na jednej stronie.)</i>
Tydzień 4 i dalej	Jedna tabletki 20 mg na dobę <i>(Okrągła, jasno-różowa, płaska, cętkowana tabletki ze skośnymi krawędziami o wymiarach 12 mm z wytłoczeniem „20” na jednej stronie.)</i>

*Dawka podtrzymująca:* Zalecaną dawką podtrzymującą jest 20 mg na dobę.

Specjalne grupy pacjentów:

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

*Dzieci i młodzież:* Produkt Memantine Alvogen nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

*Zaburzenie czynności nerek:* U pacjentów z nieznacznie zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny 50 – 80 ml/min) modyfikacja dawki nie jest wymagana. U 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 ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się podawania produktu Memantine Alvogen u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

### Sposób podawania

## Produkt leczniczy Memantine Alvogen stosuje się doustnie.

Produkt leczniczy Memantine Alvogen powinien być stosowany raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej można przyjmować niezależnie od czasu spożywania 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. Środki te wywierają wpływ na ten sam układ receptorowy co memantyna, co 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: radykalne zmiany diety, np. diety mięsnej na wegetariańską lub przyjmowanie dużych dawek preparatów alkalinizujących treść żołądkową. Przyczyną zwiększenia pH moczu może być również cewkowa kwasica nerkowa (ang. Renal tubulary acidosis- RTA) lub ciężkie infekcje 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. Dlatego też, pacjentów z tymi schorzeniami należy poddać wnikliwej obserwacji.

Produkt leczniczy Memantine Alvogen zawiera aspartam. Aspartam jest źródłem reszty fenyloalaninowej i może być szkodliwy dla osób z fenyloketonurią.

Produkt leczniczy Memantine Alvogen zawiera laktozę. Pacjenci z dziedzicznymi zaburzeniami tolerancji galaktozy, z niedoborami laktazy typu Lapp lub upośledzonym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

### **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 działanie L-dopy, agonistów receptorów dopaminergicznych oraz środków antycholinergicznych może być spotęgowane 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 - może być konieczna modyfikacja ich dawki.
- Nie należy stosować równocześnie memantyny i amantadyny, gdyż wiąże się to z ryzykiem wystąpienia psychozy farmakotoksycznej. Obydwa produkty mają podobną budowę chemiczną do antagonistów 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, które są wydalane przy udziale tego samego nerkowego układu transportu kationów co amantadyna, mogą prawdopodobnie także oddziaływać z memantyną powodując zwiększenie stężenia tych leków w osoczu.
- Może dojść do zmniejszenia stężenia hydrochlorotiazynu (HCT) w surowicy, jeśli memantyna stosowana jest jednocześnie z HCT lub jakimikolwiek produktami zawierającymi HCT.
- Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (international normalized ratio – INR) u pacjentów leczonych równocześnie warfaryną. Mimo iż nie ustalono związku przyczynowego wskazane jest ściśle monitorowanie czasu protrombinowego lub wartości INR u pacjentów leczonych równocześnie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

W badaniach farmakokinetycznych (PK) z pojedynczą dawką, u młodych zdrowych osób nie obserwowano istotnych interakcji pomiędzy substancjami czynnymi – memantyną a gliburydem, metforminą lub donepezylem.

W badaniu klinicznym u młodych zdrowych 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

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania memantyny w czasie ciąży. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują na istnienie potencjalnego ryzyka zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, przy takim samym lub nieznacznie wyższym narażeniu jak narażenie u ludzi (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produktu Memantine Alvogen nie powinno się 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 Memantine Alvogen nie powinny karmić piersią.

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

Choroba Alzheimera o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim zazwyczaj powoduje upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. 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 umiarkowanego, leczonych memantyną (1784 pacjentów) lub przyjmujących placebo (1595 pacjentów) łączna częstość występowania działań niepożądanych nie różniła 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 krwi (4,1% versus 2,8%).

Następujące działania niepożądane, wymienione w poniższej tabeli, zostały zebrane podczas badań klinicznych z memantyną oraz od czasu wprowadzenia jej 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 narządowych (MedDRA), 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).

Klasyfikacja MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość na lek
	Często	Senność
	Niezbyt często	Splątanie, omamy <sup>1</sup>
	Częstość nieznana	Reakcje psychotyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, zaburzenia równowagi
	Niezbyt często	Nieprawidłowy chód
	Bardzo rzadko	Napady padaczkowe
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze krwi
	Niezbyt często	Zakrzepica żylna/zatorowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcie
	Niezbyt często	Nudności
	Częstość nieznana	Zapalenie trzustki <sup>2</sup>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Bóle głowy
	Niezbyt często	Zmęczenie

<sup>1</sup> Omamy obserwowano głównie u pacjentów z ciężką postacią choroby Alzheimera.

<sup>2</sup> Pojedyncze przypadki odnotowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi i samobójstwami. Donoszono o takich przypadkach u pacjentów leczonych memantyną po wprowadzeniu leku do obrotu

#### 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**

Dane dotyczące przedawkowania pochodzące z przeprowadzonych badań klinicznych oraz doświadczeń uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu są ograniczone.

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

W przypadku największego przedawkowania, pacjent przeżył doustne zażycie 2000 mg memantyny; obserwowano u niego objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (śpiączka trwająca 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 przedrgawkowy, senność, stupor i utrata świadomości.

*Leczenie:* W przypadku przedawkowania leczenie powinno być objawowe. Nie jest dostępne specyficzne antidotum w przypadku zatrucia lub przedawkowania. W uzasadnionych przypadkach należy stosować 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), należy 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, niekompetycyjnym antagonistą receptora NMDA. Modyfikuje efekty patologicznie zwiększonych stężeń glutamianu, które mogą prowadzić do zaburzenia czynności neuronów.

*Badania kliniczne:* Kluczowe badanie z zastosowaniem memantyny w monoterapii w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (całkowita punktacja w skali Krótkiej Oceny Stanu Psychicznego (Mini-Mental State Examination – MMSE) na początku badania wynosiła 3 – 14 punktów) obejmowało 252 pacjentów ambulatoryjnych. Badanie wykazało korzystny efekt leczenia memantyną w porównaniu do placebo w ciągu 6 miesięcy (analiza obserwowanych przypadków dla oceny funkcjonowania w oparciu o wywiad z pacjentem i opiekunem (clinician's interview based impression of change – CIBIC-plus):  $p=0,025$ ; oceny wykonywania czynności życiowych w chorobie Alzheimera (Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living – ADCS-ADLsev):  $p=0,003$ ; oceny zaburzeń funkcji poznawczych (severe impairment battery – SIB):  $p=0,002$ ).

Kluczowe badanie z zastosowaniem memantyny w monoterapii u 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 badaniu, w którym stosowano monoterapię w leczeniu 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 pierwotnej analizie, istotna różnica nie została osiągnięta 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, że pokarm ma wpływ na wchłanianie memantyny.

### Dystrybucja

Podawanie memantyny w dawkach dobowych 20 mg prowadzi do osiągnięcia stanu równowagi stężeń w osoczu w przedziale od 70 ng/ml do 150 ng/ml (0,5-1  $\mu$ mol), przy dużej zmienności osobniczej. W przypadku podawania memantyny w dawkach dobowych od 5 mg do 30 mg, obliczona średnia wartość współczynnika rozdziału płyn mózgowo-rdzeniowy/osocze wyniosła 0,52. Objętość dystrybucji wynosi około 10 l/kg. Memantyna wiąże się z białkami osocza w około 45%.

### Metabolizm

U ludzi 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, memantyny znakowanej  $^{14}C$ , odzyskano w ciągu 20 dni średnio 84% podanej dawki, 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>. 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 radykalnej 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

Jeżeli memantyna podawana jest w dawce dobowej wynoszącej 20 mg, stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga wartość  $k_i$  ( $k_i$  = stała hamowania), która w korze płatów czołowych ludzkiego mózgu ma dla memantyny wartość 0,5  $\mu\text{mol}$ .

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

W badaniach toksyczności po wielokrotnym podawaniu leku psom i gryzoniom, obserwowano niekiedy 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. Działania te 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.

U szczurów zaobserwowano zahamowanie wzrostu płodów przy ekspozycji, która była taka sama lub nieznacznie wyższa od ekspozycji u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Polakrylina

Wodorotlenek sodu (dostosowanie Ph)

Laktoza jednowodna, suszona rozpyłowo

Celuloza mikrokrystaliczna

Mannitol (E421), suszony rozpyłowo

Kroskarmeloza sodowa

Aspartam (E951)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Żelaza tlenek, czerwony (E172)

Aromat mięty pieprzowej (zawiera: Maltodekstrynę (kukurydzianą), Skrobia modyfikowana (kukurydziana woskowa), Olejek miętowy (*mentha arvensis*),

Magnezu stearynian



## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są pakowane w blistry z perforowanego papieru/PET/aluminium/PVC/aluminium/oPA.

Dawka 10 mg: opakowanie zawiera 28 i 56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Dawka 20 mg: opakowanie zawiera 28 i 56 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Opakowanie wielodawkowe do leczenia początkowego: 7 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 5 mg, 7 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 10 mg, 7 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 15 mg, 7 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 20 mg.

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.

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

Alvogen IPCo S.àr.l.  
5, Rue Heienhaff  
L-1736, Senningerberg  
Luksemburg

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

Pozwolenie nr:

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

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