

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xapimant, 10 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 10 mg memantyny chlorowodoru (*Memantini hydrochloridum*), co odpowiada 8,31 mg memantyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każdy ml zawiera 89 mg sorbitolu ciekłego (niekrystalizującego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Bezbarwny, przejrzysty roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu choroby Alzheimera.

Dawkowanie

Leczenie można rozpocząć tylko wówczas, gdy pacjent ma opiekuna, który będzie kontrolował przyjmowanie 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 leczenia. Następnie należy regularnie oceniać działanie lecznicze memantyny oraz tolerancję leczenia przez pacjenta, zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się korzystne działanie lecznicze i pacjent dobrze toleruje leczenie memantyną. Przerwanie leczenia należy rozważyć, gdy brak już oznak działania leczniczego lub pacjent nie toleruje leczenia.

Dorośli

Zwiększanie dawki

Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg na dobę. Dawkę tę zwiększa się stopniowo przez pierwsze 4 tygodnie leczenia aż do uzyskania zalecanej dawki podtrzymującej, zgodnie z następującym schematem:

1. tydzień (dzień 1-7):

Pacjent powinien otrzymywać 0,5 ml roztworu (co odpowiada 5 mg na dobę) przez 7 dni.

2. tydzień (dzień 8-14):

Pacjent powinien otrzymywać 1 ml roztworu (co odpowiada 10 mg na dobę) przez 7 dni.

3. tydzień (dzień 15-21):

Pacjent powinien otrzymywać 1,5 ml roztworu (co odpowiada 15 mg na dobę) przez 7 dni.

Od 4. tygodnia:

Pacjent powinien otrzymywać 2 ml roztworu (co odpowiada 20 mg na dobę) raz na dobę.

Dawka podtrzymująca

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie badań klinicznych ustalono zalecaną dawkę dobową dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat, która wynosi 20 mg (2 ml roztworu), zgodnie z opisanym powyżej schematem podawania leku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) modyfikacja dawki nie jest konieczna. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) dawka dobową powinna wynosić 10 mg (1 ml roztworu). Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane przez co najmniej 7 dni, dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę, zgodnie ze standardowym schematem. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 5-29 ml/min) dawka dobową powinna wynosić 10 mg (1 ml roztworu) na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B w skali Childa-Pugha) modyfikacja dawki nie jest konieczna. Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania memantyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się podawania memantyny tym pacjentom.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa stosowania i skuteczności memantyny w tabletkach u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób stosowania

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

Zalecaną ilość roztworu pobraną z butelki strzykawką miarową można połączyć bezpośrednio ze strzykawką lub po zmieszaniu z małą ilością wody. Dokładna instrukcja przygotowania i podawania roztworu doustnego znajduje się w punkcie 6.6.

Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na memantynę 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 jednoczesnego stosowania antagonistów kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA),

takich jak amantadyna, ketamina lub dekskrometorfan, gdyż leki te działają na ten sam układ receptorowy, co memantyna i możliwe są częstsze lub bardziej nasilone działania niepożądane (głównie związane z ośrodkowym układem nerwowym), patrz również punkt 4.5.

Konieczne jest uważne kontrolowanie stanu pacjentów, u których występują czynniki mogące prowadzić do zwiększenia pH moczu (patrz punkt 5.2 „Wydalenie”), takie jak: radykalne zmiany diety (np. diety mięsnej na wegetariańską) lub przyjmowanie dużych dawek leków alkalinizujących sok żołądkowy. Przyczyną zwiększenia pH moczu może być również kwasica kanalikowo-nerkowa lub ciężkie zakażenia dróg moczowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Proteus*.

Z większości badań klinicznych wykluczono pacjentów ze świeżo przeżytym zawałem mięśnia sercowego, z niewyrównaną zastoinową niewydolnością krążenia (klasa III-IV wg NYHA) lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące podawania memantyny tym pacjentom, należy ich poddać wnikliwej obserwacji podczas leczenia.

Substancje pomocnicze

Roztwór doustny zawiera sorbitol (E 420). Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

- Mechanizm działania wskazuje, że leki z grupy antagonistów NMDA, takie jak memantyna, mogą nasilić działanie jednocześnie stosowanej L-dopy, agonistów receptorów dopaminergicznych oraz leków przeciwcholinergicznych oraz zmniejszyć działanie barbituranów i neuroleptyków. Memantyna może zmienić działanie podawanych jednocześnie leków zmniejszających napięcie mięśni szkieletowych, dantrolenu lub baklofenu. Może być konieczna zmiana ich dawki.
- Należy unikać jednoczesnego stosowania memantyny i amantadyny ze względu na ryzyko psychozy farmakotoksycznej. Oba związki są chemicznie pokrewne z antagonistami NMDA. To samo ostrzeżenie może dotyczyć ketaminy i dekskrometorfanu (patrz również punkt 4.4). Istnieje jedno doniesienie dotyczące potencjalnego ryzyka związanego ze skojarzonym stosowaniem memantyny i fenytoiny.
- Istnieje ryzyko interakcji memantyny z innymi substancjami czynnymi, takimi jak cymetydyna, ranitydyna, prokainamid, chinidyna, chinina i nikotyna, w wydalaniu których uczestniczy ten sam nerkowy układ transportu kationów, co w przypadku amantadyny. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia tych leków w osoczu.
- Jeśli memantyna podawana jest jednocześnie z hydrochlorotiazylem (HCT) lub jakimkolwiek złożonym produktem leczniczym zawierającym HCT, istnieje możliwość zmniejszenia stężenia HCT w surowicy.
- Po wprowadzeniu memantyny do obrotu opisywano pojedyncze przypadki zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalized ratio, INR) u pacjentów leczonych jednocześnie warfaryną. Wprawdzie nie ustalono związku przyczynowego, ale u pacjentów otrzymujących jednocześnie memantynę i doustne leki przeciwzakrzepowe wskazane jest ścisłe kontrolowanie czasu protrombinowego lub wartości INR.

W badaniach farmakokinetycznych (PK) z zastosowaniem pojedynczej dawki u młodych zdrowych osób nie obserwowano istotnych interakcji memantyny z gliburydem/metforminą lub donepezylem.

W badaniu klinicznym u młodych zdrowych osób nie obserwowano istotnego wpływu memantyny na farmakokinetykę galantaminy.

Memantyna nie hamuje *in vitro* aktywności izoenzymów CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monoooksygenazy zawierającej flawinę, ani hydrolazy epoksydowej lub sulfationowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma lub istnieje ograniczona liczba dostępnych danych dotyczących stosowania memantyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wskazują na możliwość zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu przy ekspozycji identycznej lub nieznacznie większej od 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 kobiecego, ale jest to możliwe ze względu na jej lipofilne właściwości. Kobiety przyjmujące memantynę nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie stwierdzono niepożądanego wpływu memantyny na płodność pacjentów obu płci.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim upośledza zwykle zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Ponadto memantyna ma nieznaczny do umiarkowanego wpływ na zdolność wykonywania tych czynności, dlatego pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych należy poinformować o konieczności zachowania szczególnych środków ostrożności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W badaniach klinicznych dotyczących lekkiego do umiarkowanego otępienia, w których 1784 pacjentów było leczonych memantyną, a 1595 pacjentów otrzymywało placebo, całkowita częstość działań niepożądanych nie różniła się w obu grupach. Nasilenie działań niepożądanych było zwykle lekkie do umiarkowanego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, które notowano z większą częstością w grupie leczonej memantyną w porównaniu z grupą placebo były: zawroty głowy (odpowiednio 6,3% vs 5,6%), ból głowy (5,2% vs 3,9%), zaparcie (4,6% vs 2,6%), senność (3,4% vs 2,2%) i nadciśnienie tętnicze (4,1% vs 2,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych z zastosowaniem memantyny oraz po jej wprowadzeniu do obrotu zgromadzono działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów, w następujący sposób:
bardzo często ($\geq 1/10$)
często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	CZĘSTOŚĆ	DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze

Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia psychiczne	Często	Senność
	Niezbyt często	Splątanie Omamy ¹
	Częstość nieznaną	Reakcje psychotyczne ²
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy Zaburzenia równowagi
	Niezbyt często	Nieprawidłowy chód
	Bardzo rzadko	Napady drgawek
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Zakrzepica żylna/zatorowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka u jelit	Często	Zaparcie
	Niezbyt często	Wymioty
	Częstość nieznaną	Zapalenie trzustki ²
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie wyników badań czynności wątroby
	Częstość nieznaną	Zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Uczucie zmęczenia

¹ Omamy obserwowano głównie u pacjentów z ciężką chorobą Alzheimera.

² Pojedyncze przypadki odnotowane po wprowadzeniu memantyny do obrotu.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi i samobójstwem. Po wprowadzeniu memantyny do obrotu donoszono o takich przypadkach.

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 181 C, 02-222 Warszawa tel.: +48 22 49 21 301/faks: +48 22 49 21 309/e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania, pochodzące z badań klinicznych oraz doświadczenia po wprowadzeniu memantyny do obrotu.

Objawy

Względnie duże przedawkowanie (odpowiednio 200 mg i 105 mg na dobę przez 3 dni) spowodowało albo tylko zmęczenie, osłabienie i (lub) biegunkę, albo nie wywołało objawów. W wypadkach przedawkowania poniżej 140 mg lub gdy dawka była nieznaną, obserwowano objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (splątanie, ospałość, senność, zaburzenia równowagi, pobudzenie, agresję, omamy i zaburzenia chodu) i (lub) żołądkowo-jelitowe (wymioty i biegunka).

Po największym przedawkowaniu, gdzie pacjent przeżył przyjęcie doustne 2000 mg memantyny. Obserwowano u niego objawy działania na ośrodkowy układ nerwowy: śpiączkę trwającą 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, który otrzymał doustnie 400 mg memantyny, również przeżył i wyzdrowiał. Obserwowano u niego objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak niepokój, psychoza, omamy wzrokowe, stan przeddrgawkowy, senność, stupor i utrata świadomości.

Leczenie

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Nie jest dostępna specyficzna odtrutka w przypadku zatrucia lub przedawkowania. Należy zastosować standardowe kliniczne postępowanie w celu usunięcia substancji czynnej, np. przez płukanie żołądka, podanie węgla leczniczego (przerwanie potencjalnego ponownego krążenia jelitowo-wątrobowego), zakwaszenie moczu, wymuszona diureza.

W razie przedmiotowych i podmiotowych objawów nadmiernego pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego należy 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 neuroprzebieżności glutaminergicznego, zwłaszcza z udziałem receptorów NMDA, przyczyniają się zarówno do występowania objawów, jak i do postępu choroby w otępieniu neurodegeneracyjnym.

Działania farmakodynamiczne

Memantyna jest zależnym od potencjału, niekompetycyjnym antagonistą receptora NMDA o średnim powinowactwie. Modyfikuje skutki patologicznie zwiększonych stężeń glutamianu, które mogą prowadzić do zaburzenia czynności neuronów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwa stosowania

Badania kliniczne

W kluczowym badaniu z zastosowaniem memantyny w monoterapii u pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (całkowita punktacja w Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego [ang. Mini-Mental State Examination, MMSE] na początku badania od 3 do 14 punktów) uczestniczyło łącznie 252 pacjentów ambulatoryjnych. Badanie wykazało korzystne działanie memantyny w porównaniu z placebo po 6 miesiącach (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): $p=0,002$).

W kluczowym badaniu z zastosowaniem memantyny w monoterapii u pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu lekkim do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania od 10 do 22 punktów) uczestniczyło 403 pacjentów. Po 24 tygodniach dane z ostatniej dokonanej obserwacji (ang. Last Observation Carried Forward, LOCF) wykazały u pacjentów otrzymujących memantynę istotnie statystycznie lepsze działanie niż u pacjentów otrzymujących placebo w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych: wartości w podskali oceny zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera (ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-cog) ($p=0,003$) oraz CIBIC-plus ($p=0,004$). W innym badaniu z zastosowaniem monoterapii u pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu lekkim do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania od 11 do 23 punktów) 470 pacjentów poddano randomizacji. W prospektywnie definiowanej początkowej analizie nie stwierdzono w 24. tygodniu statystycznie

istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności.

Metaanaliza wyników leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania <20 punktów) uzyskanych z sześciu 6-miesięcznych, kontrolowanych placebo badań III fazy (w tym z badań z zastosowaniem memantyny w monoterapii i badań ze stałą dawką inhibitora acetylocholinoesterazy) wykazały znamienne statystycznie przewagę leczenia memantyną w odniesieniu do domen funkcji poznawczych, ogólnej oceny klinicznej oraz codziennego funkcjonowania. Analiza danych od pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie we wszystkich trzech domenach, wykazała statystycznie istotne lepsze działanie terapeutyczne memantyny w zapobieganiu pogorszenia: pogorszenie we wszystkich trzech domenach nastąpiło u dwukrotnie większej liczby pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z pacjentami przyjmującymi memantynę (21% vs 11%, $p < 0,0001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność memantyny wynosi około 100%. Wartość T_{max} wynosi od 3 do 8 godzin. Nie ma danych, które wskazywałyby na wpływ pokarmu na wchłanianie memantyny.

Dystrybucja

Memantyna podawana w dawkach dobowych 20 mg uzyskuje stężenie w stanie stacjonarnym w osoczu w zakresie od 70 do 150 ng/ml (0,5-1 μmol), z dużą zmiennością osobniczą. Po podaniu memantyny w dawkach dobowych od 5 mg do 30 mg obliczony średni stosunek stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu wyniósł 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 oraz 1-nitrozo-3,5-dimetyloadamantan. Żaden z tych metabolitów nie wykazuje działania antagonistycznego wobec NMDA. W warunkach *in vitro* nie stwierdzono udziału cytochromu P450 w metabolizmie memantyny.

W badaniu z zastosowaniem podawanej doustnie memantyny znakowanej ^{14}C średnio 84% podanej dawki odzyskano w ciągu 20 dni, z czego ponad 99% wydalone zostało przez nerki.

Wydalanie

Wydalanie memantyny jest procesem jednowykładniczym, z końcowym $t_{1/2}$ od 60 do 100 godzin. U ochotników z prawidłową czynnością nerek całkowity klirens memantyny (Cl_{tot}) ma wartość 170 ml/min/1,73 m². Klirens nerkowy jest po części skutkiem wydalania kanalikowego.

W nerkach zachodzi również wchłanianie zwrotne z kanalików, prawdopodobnie przy udziale białek transportujących kationy. Alkaliczacja moczu może 7-9-krotnie zmniejszyć szybkość wydalania memantyny przez nerki (patrz punkt 4.4). Alkaliczacja moczu może być wynikiem radykalnych zmian diety (np. zmiany diety mięsnej na wegetariańską) lub przyjmowania dużych ilości leków alkaliczujących sok żołądkowy.

Liniowość

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Po podaniu memantyny w dawce dobowej 20 mg stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga wartość k_i (k_i = stała hamowania), która w korze płatów czołowych ludzkiego mózgu ma wartość 0,5 μmol .

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W krótkotrwałych badaniach na szczurach wykazano, że memantyna, tak jak inni antagoniści NMDA, powoduje wakuolizację oraz martwicę w obrębie neuronów (uszkodzenie typu Olneya) wyłącznie po podaniu dawek zapewniających bardzo duże maksymalne stężenia w surowicy. Rozwój wakuolizacji i martwicy poprzedzony był ataksją i innymi objawami nieklinicznymi. Ponieważ działań tych nie obserwowano podczas długotrwałych badań na gryzoniach lub innych niż gryzonie zwierzętach, kliniczne znaczenie tych spostrzeżeń pozostaje niejasne.

Nieregularne występowanie zmian w obrębie narządu wzroku obserwowano w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u psów i gryzoni, ale nie u małp. Szczególne badania okulistyczne w ramach klinicznych badań memantyny nie ujawniły jakichkolwiek zmian w obrębie narządu wzroku.

U gryzoni obserwowano odkładanie się fosfolipidów w komórkach makrofagów w płucach, związane z gromadzeniem memantyny w lizosomach. Zjawisko to jest znane także w przypadku innych substancji czynnych o właściwościach amfifilnych kationów. Istnieje potencjalny związek między tą kumulacją a wakuolizacją obserwowaną w płucach. Działanie takie obserwowano jedynie po podaniu gryzoniom bardzo dużych dawek leku. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane.

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 po podaniu dawek toksycznych dla matek. Nie odnotowano też niekorzystnego wpływu memantyny na płodność. U szczurów obserwowano zahamowanie wzrostu płodów przy takiej samej lub nieznacznie wyższej ekspozycji niż u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Potasu sorbinian
Sorbitol ciekły, niekrystalizujący (E 420)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu butelki, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór doustny pakowany jest w butelki z brązowego szkła typu III zamknięte zakrętką z HDPE z pierścieniem zabezpieczającym. Butelki pakowane są w pudełka tekturowe wraz ze strzykawką miarową o pojemności 2 ml (z LDPE i PS) połączoną z łącznikiem z LDPE wciskany w szyjkę butelki. Strzykawka do podawania doustnego posiada główną skalę, co 0,5 ml (= 5 mg) (0,5, 1, 1,5 i 2 ml odpowiada 5, 10, 15 i 20 mg) oraz drobniejszą skalę, co 0,1 ml (=1 mg).

Wielkość opakowań: 20 ml, 50 ml lub 100 ml roztworu doustnego

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

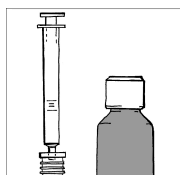
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

Instrukcja przygotowania i podawania roztworu doustnego

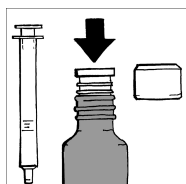
W skład zestawu do podawania produktu leczniczego wchodzi 3 elementy:

- butelka z roztworem
- plastikowy łącznik połączony ze
- strzykawką o pojemności 2 ml ze skalą co 0,5 ml



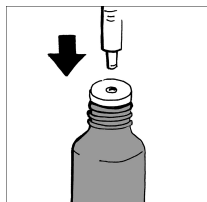
Przed pierwszym użyciem

Postawić butelkę na stole. Zdjąć **plastikowy łącznik** ze strzykawki i wcisnąć go **w szyjkę butelki** tak mocno, jak to możliwe. Łącznik musi pozostać w szyjce butelki do czasu pobrania ostatniej dawki leku. W celu pobrania dawki należy postępować według instrukcji, od punktu „Przygotowanie do pobrania dawki leku” aż do punktu „Czyszczenie”.



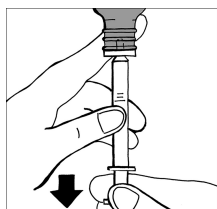
Przygotowanie do pobrania dawki leku

Otworzyć butelkę odkręcając zakrętkę. Sprawdzić, czy tłoczek w strzykawce jest wciśnięty do końca. Trzymając butelkę pionowo włożyć końcówkę strzykawki w otwór łącznika, tak jak pokazano na poniższej rycinie.



Pobranie dawki leku

Trzymając mocno strzykawkę odwrócić ostrożnie butelkę do góry dnem. Wolno pociągając w dół tłok napełnić strzykawkę roztworem. Wcisnąć tłok z powrotem do końca w celu usunięcia dużych pęcherzyków powietrza, które mogły znaleźć się w strzykawce. Wolno pociągać za tłok, nabierając żądaną ilość mililitrów lub mg (0,5 ml = 5 mg, 1 ml = 10 mg, 1,5 ml = 15 mg, 2 ml = 20 mg)

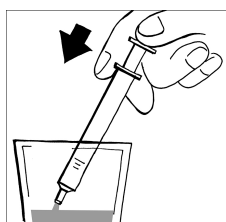


Ostrożnie odwrócić butelkę do poprzedniej pozycji. Odłączyć strzykawkę, wykręcając ją delikatnie z plastikowego łącznika.

Podanie dawki leku

Roztwór można podać bezpośrednio ze strzykawki. Pacjent powinien siedzieć wyprostowany, a tłok strzykawki należy naciskać powoli, aby umożliwić choremu połknięcie leku.

Inną metodą jest dodanie dawki leku do niewielkiej ilości wody bezpośrednio przed podaniem. Otrzymany płyn należy wymieszać i wypić.



Roztwór doustny można przyjmować niezależnie do posiłków.
Po pobraniu dawki leku należy zamknąć butelkę, pozostawiając w jej szyjce łącznik.

Czyszczenie

Po użyciu należy wytrzeć zewnętrzną ściankę strzykawki suchą, czystą chusteczką.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21398

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.08.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO