

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Memantine Accord 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg memantyny chlorowodoru, ekwiwalent 16,62 mg memantyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki powlekana zawiera 295,18 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Jasnoczerwona do szaroczerwonej, podłużna, podzielna tabletki powlekana, z wytłoczeniem „MT” podzielonym linią po jednej stronie i „20” podzielonym linią po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim 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 tolerowanie i dawkowanie memantyny, szczególnie w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Następnie należy regularnie oceniać działanie terapeutyczne memantyny oraz tolerancję leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi. Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane dopóki utrzymuje się korzystne działanie terapeutyczne i pacjent dobrze toleruje leczenie memantyną. Gdy brak oznak działania terapeutycznego lub w przypadku złej tolerancji leczenia, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Dorośli

Zwiększanie dawki

Maksymalna dawka dobową wynosi 20 mg na dobę. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, aby osiągnąć dawkę podtrzymującą, przez pierwsze trzy tygodnie dawkę należy zwiększać stopniowo o 5 mg co tydzień, zgodnie z następującym schematem. Dostępne są inne moce tabletek w celu stopniowego zwiększania dawki.

1. tydzień (dzień 1-7):

Pacjent powinien zażywać jedną tabletkę powlekaną 5 mg na dobę, przez 7 dni.

2. tydzień (dzień 8-14):

Pacjent powinien zażywać jedną tabletkę powlekaną 10 mg na dobę przez 7 dni.

3. tydzień (dzień 15-21):

Pacjent powinien zażywać jedną tabletkę powlekaną 15 mg na dobę przez 7 dni.

Począwszy od 4. tygodnia:

Pacjent powinien zażywać 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 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 wymagana. W przypadku pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) dobową dawką 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. 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 Accord u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Produkt Memantine Accord nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Lek Memantine Accord należy podawać raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Tabletki powlekane można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Należy unikać równoczesnego stosowania antagonistów kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), takich jak amantadyna, ketamina czy dekskrometorfan, ponieważ środki te wywierają wpływ na ten sam układ receptorowy co memantyna. Równoczesne podawanie tych środków może prowadzić do zwiększenia częstości 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 preparatów alkalinizujących treść żołądkową. Przyczyną zwiększenia pH moczu może być również kwasica kanalikowo-nerkowa

oraz ciężkie infekcje dróg moczowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Proteus*. Ponieważ z większości badań klinicznych wykluczono pacjentów ze świeżo przeżytym zawałem mięśnia sercowego, z niewyrównaną zastoinową niewydolnością krążenia (NYHA III-IV) lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, dostępna jest jedynie ograniczona liczba danych dotycząca podawania memantyny tym pacjentom. Z tego względu pacjentów z tymi chorobami należy podczas leczenia poddać wnikliwej obserwacji.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Memantine Accord zawiera laktozę. Nie powinien on być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

- Mechanizm działania wskazuje, że efekty L-dopy, agonistów receptorów dopaminergicznych oraz środków antycholinergicznych mogą być zwiększone przez równoczesne podawanie antagonistów NMDA, takich jak memantyna. Działanie barbituranów i neuroleptyków może ulec osłabieniu. Podawanie memantyny może modyfikować działanie stosowanych równocześnie leków zmniejszających napięcie mięśni szkieletowych, dantrolenu 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 dekstrometorfanu (patrz również punkt 4.4). Opublikowano jeden opis przypadku dotyczący ryzyka związanego z równoczesnym stosowaniem memantyny i fenytoiny.
- Inne substancje czynne takie jak cymetydyna, ranitydyna, prokainamid, chinidyna, chinina oraz nikotyna, w których 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, gdy memantyna stosowana jest jednocześnie z HCT lub jakimikolwiek produktami zawierającymi HCT.
- Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (international normalized ratio – INR) u pacjentów leczonych równocześnie warfaryną. Chociaż 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 ochotników 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), monooksygenazy 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 ryzyka zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, przy poziomach ekspozycji identycznych lub minimalnie wyższych od poziomów

ekspozycji u ludzi (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Memantyny nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy memantyna przenika do mleka matki. Jednak jest to możliwe ze względu na lipofilne właściwości leku. Kobiety przyjmujące memantynę nie powinny karmić piersią.

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 ciężkim zazwyczaj powoduje upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Memantyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych 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 łagodnym do umiarkowanego, leczonych memantyną (1784 pacjentów) lub przyjmujących placebo (1595 pacjentów) ogólny wskaźnik częstości występowania reakcji niepożądanych nie różnił się znacząco w grupie przyjmującej memantynę w porównaniu do grupy przyjmującej placebo; reakcje niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęstszymi reakcjami niepożądanymi, które z większą częstością występowały w grupie leczonej memantyną niż w grupie otrzymującej 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 reakcje niepożądane, wymienione w poniższej tabeli, zostały zebrane podczas badań klinicznych dotyczących memantyny oraz od momentu wprowadzenia produktu do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Reakcje niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów narządowych, 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 ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze
Zaburzenia układu odpornościowego	Często	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia psychiczne	Często Niezbyt często Niezbyt często Nieznana	Senność Splątanie Omamy ¹ Reakcje psychotyczne ²
Zaburzenia układu nerwowego	Często Często Niezbyt często Bardzo rzadko	Zawroty głowy Zaburzenia równowagi Nieprawidłowy chód Napady padaczkowe
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Często Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze Zakrzepica żylna/zatorowość

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często Niezbęd często Nieznana	Zaparcia Wymioty Zapalenie trzustki ²
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często Nieznana	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych Zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbęd często	Bóle głowy Zmęczenie

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

² Pojedyncze przypadki odnotowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi i samobójstwami. Po wprowadzeniu leku do obrotu, u pacjentów leczonych memantyną, zgłaszano takie przypadki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 zmęczenia, osłabienia i (lub) biegunki lub też objawy nie wystąpiły. W przypadkach przedawkowania poniżej 140 mg lub gdy dawka była nieznana u pacjentów obserwowano objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (splątanie, senność, zawroty głowy, pobudzenie, agresja, omamy oraz zaburzony chód) i (lub) żołądkowo-jelitowe (wymioty i biegunka).

W przypadku największego przedawkowania, pacjent przeżył zażycie doustne 2000 mg memantyny i wykazywał objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (śpiączka przez 10 dni, a później podwójne widzenie i pobudzenie). U pacjenta zastosowano leczenie objawowe oraz plazmaferezę. Pacjent powrócił do zdrowia bez trwałych następstw.

W innym przypadku dużego przedawkowania pacjent także przeżył i wyzdrowiał. Pacjent przyjął doustnie 400 mg memantyny. Wykazywał objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: niepokój, psychoza, omamy wzrokowe, stan przeddrgawkowy, senność, stupor i utrata świadomości.

Leczenie

Po przedawkowaniu leczenie powinno być objawowe. Nie jest dostępne swoiste antidotum w przypadku zatrucia lub przedawkowania. Powinny być odpowiednio zastosowane standardowe kliniczne procedury dotyczące usunięcia substancji czynnej np.: płukanie żołądka, podanie węgla leczniczego (przerwanie potencjalnego ponownego krążenia jelitowo-wątrobowego), zakwaszenie moczu, wymuszona diureza.

W przypadku objawów przedmiotowych i podmiotowych ogólnej nadpobudliwości ośrodkowego układu nerwowego (OUN) powinno się rozważyć ostrożne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciw otępieniu, kod ATC: N06DX01.

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że zaburzenia neuroprzekąźnictwa glutaminergicznego, zwłaszcza w receptorach NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego), przyczyniają się zarówno do występowania objawów, jak i do postępu choroby w otępieniu neurodegeneracyjnym.

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

Badania kliniczne

Kluczowe badanie z zastosowaniem memantyny w monoterapii w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (całkowita punktacja w skali Krótkiej Oceny Stanu Psychicznego (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 w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 10-22 punktów) obejmowało 403 pacjentów. U pacjentów leczonych memantyną zaobserwowano statystycznie znamienne lepszy efekt terapeutyczny niż u pacjentów przyjmujących placebo w pierwszorzędownym 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 11-23 punktów) zrandomizowano 470 pacjentów. W prospektywnie definiowanej początkowej analizie nie uzyskano, statystycznie istotnego znaczenia w pierwszorzędownym 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) uzyskanych w sześciu 6-miesięcznych, kontrolowanych placebo badaniach III fazy (badania z memantyną w monoterapii jak również w politerapii ze stałą dawką inhibitora acetylocholinesterazy) wykazała 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 znaczące działanie memantyny odnośnie zapobiegania pogorszeniu; u dwukrotnie większej liczby (7) 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 70-150 ng/ml (0,5-1 μ mol), przy dużej zmienności osobniczej. W przypadku podawania memantyny w dawkach dobowych od 5-30 mg, obliczona średnia wartość współczynnika rozdziału plyn 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 nie zmienionej. 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 60-100 godzin. U ochotników z prawidłową czynnością nerek, całkowity klirens memantyny (Cl_{tot}) wynosi 170 ml/min/1,73 m². Klirens nerkowy jest po części efektem wydalania kanalikowego.

W nerkach zachodzi również proces wchłaniania zwrotnego z kanalików, prawdopodobnie przy udziale białek uczestniczących w transporcie kationów. W przypadku alkalizacji moczu szybkość wydalania memantyny przez nerki może ulec 7-9-krotnemu zwolnieniu (patrz punkt 4.4). Do alkalizacji moczu może dojść w następstwie drastycznych zmian diety, np. zmiany diety mięsnej na wegetariańską lub przyjmowania dużych ilości leków alkalizujących treść żołądkową.

Liniowość

Badania u ochotników wykazały liniową farmakokinetykę memantyny w zakresie dawek od 10-40 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) dla memantyny wynosząca 0,5 μ mol w korze płatów czołowych ludzkiego mózgu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W krótkotrwałych badaniach na szczurach wykazano, że memantyna – podobnie jak inni antagoniści NMDA – wywołuje wakuolizację oraz martwicę (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

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Mikrokryształiczna celuloza

Krzemionka koloidalna bezwodna

Krospowidon

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Polisorbat 80

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty i czerwony (E 172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC-Aluminium.

Opakowania zawierają 14, 28, 42, 56 i 98 tabletek powlekanych.

Tabletki Memantine Accord 20 mg dostępne są także w blistrze perforowanym jednodawkowym z oznaczeniem dni tygodnia w opakowaniach zawierających 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1 lub 98 x 1 tabletkę. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited
Sage house, 319 Pinner road
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/880/009
EU/1/13/880/010
EU/1/13/880/011
EU/1/13/880/012
EU/1/13/880/015
EU/1/13/880/020
EU/1/13/880/021
EU/1/13/880/022
EU/1/13/880/023

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04-12-2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 sierpnia 2018 r

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.