CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axura 5 mg/dawkę roztwór doustny

1. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g roztworu zawiera 10 mg memantyny chlorowodorku, ekwiwalent 8,31 mg memantyny.

Każda aktywacja pompki dozującej (jedno naciśnięcie pompki, jedna dawka) dostarcza 0,5 ml roztworu zawierającego 5 mg memantyny chlorowodorku, ekwiwalent 4,16 mg memantyny.

Substancje pomocnicze: Jeden mililitr roztworu zawiera 100 mg sorbitolu (E420) i 0,5 mg potasu, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

2. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny
Roztwór przezroczysty, bezbarwny lub żółtawy.

3. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie 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.

Produkt Axura 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 pompki dozującej. Roztwór powinien być dozowany na łyżkę lub do szklanki z wodą. Dokładna instrukcja przygotowania i posługiwania się produktem, patrz punkt 6.6.

Dorośli:
Zwiększanie dawki:
Maksymalna dawka dobowa wynosi 20 mg. 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, co odpowiada jednokrotnemu naciśnięciu pompki dozującej, przez 7 dni.

2. tydzień (dzień 8-14):
Pacjent powinien przyjmować 1 ml roztworu (10 mg) raz na dobę, co odpowiada dwukrotnemu naciśnięciu pompki dozującej, przez 7 dni.

3. tydzień (dzień 15-21):
Pacjent powinien przyjmować 1,5 ml roztworu (15 mg) raz na dobę, co odpowiada trzykrotnemu naciśnięciu pompki dozującej, przez 7 dni.

Począwszy od 4. tygodnia:
Pacjent powinien przyjmować 2 ml roztworu (20 mg) raz na dobę, co odpowiada czterokrotnemu naciśnięciu pompki dozującej.

Dawka podtrzymująca:
Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg (2 ml roztworu, co odpowiada czterokrotnemu naciśnięciu pompki dozującej) na dobę.

Osoby w podeszłym wieku: Na podstawie badań klinicznych określono, że dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana dawka dobowa wynosi 20 mg (2 ml roztworu, co odpowiada czterokrotnemu naciśnięciu pompki), zgodnie z opisanym powyżej schematem podawania leku.

Dzieci i młodzież: Produkt Axura nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak 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. W przypadku pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) dawka dobowa powinna wynosić 10 mg (1 ml roztworu, co odpowiada dwukrotnemu naciśnięciu pompki dozującej). 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 dobowa powinna wynosić 10 mg (1 ml roztworu, co odpowiada dwukrotnemu naciśnięciu pompki dozującej).

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 Axura u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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 dekstrometorfan, ponieważ środki te wywierają wpływ na ten sam układ receptorowy co memantyna. Równoczesne podawanie tych środków może prowadzić do zwiększenia częstości występowania oraz nasilenia działań niepożądanych (głównie związanych z ośrodkowym układem nerwowym [OUN]) (patrz również punkt 4.5).

Należy uważnie monitorować stan pacjentów, u których występują czynniki mogące prowadzić do zwiększenia pH moczu (patrz punkt 5.2 „*Eliminacja*”). Do czynników tych należą drastyczne zmiany

diety (np. diety mięsnej na wegetariańską) lub przyjmowanie dużych dawek produktów alkalizujących 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 przebytym zawałem mięśnia sercowego, z niewyrównaną zastoinową niewydolnością krążenia (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 lekami 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 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 preparatami zawierającymi HCT.
- Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (international normalized ratio – INR) u pacjentów leczonych równocześnie warfaryną. Mimo, iż nie ustalono związku przyczynowego wskazane jest ścisłe 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), monooksygenazy zawierającej flawinę, ani hydrolazy epoksydowej lub sulfationowej.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

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.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Choroba Alzheimera o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim zazwyczaj powoduje upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów oraz obsługiwania maszyn. Produkt Axura wywiera nieznaczny lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu, 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 produktem Axura (1784 pacjentów) lub przyjmujących placebo (1595 pacjentów) ogólny wskaźnik częstości występowania działań niepożądanych nie różnił się znacząco w grupie przyjmującej produkt Axura 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 produktem Axura 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 produktu Axura oraz od momentu wprowadzenia do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów narządowych, używając następującej konwencji: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze
Zaburzenia układu odpornościowego	Często	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia psychiczne	Często	Senność
	Niezbyt często	Splątanie
	Niezbyt często	Omamy[1]
	Nieznane	Reakcje psychotyczne[2]
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Nieprawidłowy chód
	Bardzo rzadko	Napady padaczkowe
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 i jelit	Często	Zaparcia
	Niezbyt często	Wymioty
	Nieznane	Zapalenie trzustki[2]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Bóle głowy
	Niezbyt często	Zmęczenie

[1] Omamy obserwowano głównie u pacjentów z ciężkim nasileniem choroby Alzheimera.
[2] Pojedyncze przypadki odnotowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

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

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

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

4. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że zaburzenia neuroprzekaźnictwa 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 glutaminianu, 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 do 22 punktów) obejmowało 403 pacjentów. U pacjentów leczonych memantyną zaobserwowano statystycznie znamienny lepszy efekt terapeutyczny niż u pacjentów przyjmujących placebo w pierwszorzędowym punkcie końcowym: podskala oceny zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera (Alzheimer's Disease Assessment Scale – ADAS-cog) (p=0,003) i CIBIC-plus (p=0,004) w 24 tygodniu na podstawie danych z ostatniej dokonanej obserwacji (Last Observation Carried Forward – LOCF). W innym monoterapeutycznym badaniu dotyczącym leczenia choroby Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 11- do 23 punktów) zrandomizowano 470 pacjentów. W prospektywnie definiowanej początkowej analizie, statystycznie istotne znaczenie nie zostało osiągnięte w pierwszorzędowym 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 znamienny 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 μmol), przy dużej zmienności osobniczej. W przypadku podawania memantyny w dawkach dobowych od 5 mg do 30 mg, obliczona średnia wartość współczynnika rozdziału płyn mózgowo-rdzeniowy / osocze wyniosła 0,52. Objętość dystrybucji wynosi około 10 l/kg. Memantyna wiąże się z białkami osocza w około 45%.

Metabolizm: U człowieka około 80% memantyny występuje w krążeniu w postaci 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 $t_{½}$ wynosi od 60 do 100 godzin. U ochotników z prawidłową czynnością nerek, całkowity klirens memantyny (Cl_{tot}) wynosi 170 ml/min/1,73 m^2. 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 mg do 40 mg.

Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne: W przypadku podawania memantyny w dawce dobowej wynoszącej 20 mg, stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga wartość k_i (k_i = stała hamowania), która w korze płatów czołowych ludzkiego mózgu ma dla memantyny wartość 0,5 μmol.

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 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

potasu sorbinian
sorbitol (E420)
woda oczyszczona

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

4 lata.
Po otwarciu zawartość butelki należy zużyć w ciągu 3 miesięcy.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30ºC.

Butelkę z osadzoną pompką dozującą należy przechowywać i transprtować tylko w pozycji pionowej.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła oranżowego (klasa hydrolityczna III), zawierające 50 ml, 100 ml lub 10 x 50 ml roztworu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Przed pierwszym użyciem na butelce należy osadzić pompkę dozującą. Aby zdjąć nakrętkę z butelki, należy odkręcić nakrętkę w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i zdjąć (ryc. 1).

1.

Osadzenie pompki dozującej na butelce:

Pompkę dozującą należy wyjąć z plastikowej torebki (ryc. 2) i umieścić na butelce, wkładając

ostrożnie plastikową rurkę do butelki. Następnie należy przytrzymać pompkę dozującą na szyjce butelki i nakręcić zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do oporu (ryc. 3). Pompkę dozującą należy nakręcić wyłącznie jeden raz, przed rozpoczęciem jej używania. Nie należy jej później odkręcać.

2.

3.

Używanie pompki dozującej produkt:

Głowica pompki dozującej ma dwa ustawienia i łatwo ją przekręcić; w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara (pozycja otwarta) lub w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara (pozycja zamknięta). Pompki dozującej nie należy naciskać, gdy jest ustawiona w pozycji zamkniętej. Pompka dozuje roztwór wyłącznie w pozycji otwartej. W tym celu należy przekręcić pompkę dozującą w kierunku wskazanym strzałką o mniej więcej jedną ósmą pełnego obrotu, aż poczuje się opór (ryc. 4).

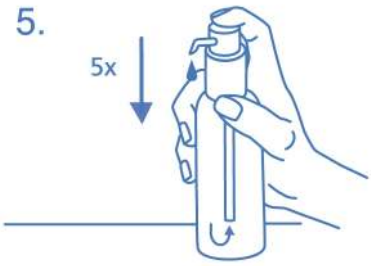
4.

Pompka dozująca jest wtedy gotowa do użycia.

Przygotowanie pompki dozującej:

Przy pierwszym użyciu pompka dozująca nie dawkuje odpowiedniej ilości roztworu doustnego. Dlatego należy ją odpowiednio przygotować, naciskając do końca głowicę pompki kolejno pięć razy (ryc. 5).

5.



Roztwór , który wyciekł z pompki, należy usunąć. Po kolejnym pełnym naciśnięciu pompki dozującej pacjent otrzyma prawidłową dawkę leku (1 dawka, odpowiadająca jednokrotnemu naciśnięciu pompki dozownika, dostarcza 0,5 ml roztworu doustnego i zawiera około 5 mg substancji czynnej, memantyny chlorowodorku; ryc. 6).

6.

Prawidłowe użycie pompki dozującej:

Butelkę należy postawić na płaskiej poziomej powierzchni, na przykład na blacie stołu, i używać wyłącznie w pozycji pionowej. Pod wylotem dyszy dozownika należy podstawić szklankę z niewielką ilością wody lub łyżkę, a następnie mocnym, lecz spokojnym ruchem (nie za wolno) nacisnąć głowicę pompki, aż do wyczucia oporu (ryc. 7, ryc. 8).

7.

8.

Następnie można zwolnić głowicę pompki dozującej. Po tej czynności pompka jest gotowa do odmierzenia następnej porcji roztworu.
Pompka dozująca służy wyłącznie do podawania porcji roztworu memantyny chlorowodorku znajdującego się w dostarczonej butelce. Pompki nie można używać do dozowania innych substancji ani podłączać jej do innych pojemników. Jeśli pompka dozownika nie działa w sposób opisany w powyższej instrukcji, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Po użyciu dozownik pompki należy zamknąć.
.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Niemcy

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

EU/1/02/218/005
EU/1/02/218/006
EU/1/02/218/011

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17/05/2002
Data aktualnego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17/05/2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): http://www.ema.europa.eu/.