

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biomentin, 10 mg, tabletki powlekane

Biomentin, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Biomentin, 10 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg memantyny chlorowodorku (co odpowiada 8,31 mg memantyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 125,20 mg.

Biomentin, 20 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg memantyny chlorowodorku (co odpowiada 16,62 mg memantyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 250,40 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki powlekane białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w diagnostyce i terapii choroby Alzheimera. Leczenie można rozpocząć jedynie 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 przez pierwsze trzy miesiące leczenia. Następnie należy regularnie oceniać działanie terapeutyczne memantyny oraz tolerancję leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi. Leczenie podtrzymujące można kontynuować dopóki utrzymuje się korzystne działanie terapeutyczne i pacjent dobrze toleruje leczenie memantyną. Należy rozważyć przerwanie leczenia, gdy brak oznak działania terapeutycznego lub w przypadku złej tolerancji leczenia.

Produkt leczniczy Biomentin należy podawać raz na dobę, powinien być przyjmowany o tej samej porze każdego dnia. Tabletki powlekane mogą być przyjmowane z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Dorośli:

Zwiększanie dawki

Maksymalna dawka dobową wynosi 20 mg chlorowodoru memantyny na dobę.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w ciągu pierwszych trzech tygodni leczenia należy stopniowo zwiększać dawkę o 5 mg tygodniowo, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej, zgodnie z poniższym schematem:

1. tydzień (dzień 1. – 7.):

Pacjent powinien zażywać pół tabletki powlekanej 10 mg (5 mg) raz na dobę przez 7 dni.

2. tydzień (dzień 8. – 14.):

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

3. tydzień (dzień 15. – 21.):

Pacjent powinien zażywać jedną i pół tabletki powlekanej 10 mg (15 mg) raz na dobę przez 7 dni.

Począwszy od 4. tygodnia (od dnia 22.):

Pacjent powinien zażywać dwie tabletki powlekane 10 mg (20 mg) raz na dobę.

Dawka podtrzymująca

Produkt leczniczy Biomentin zawierający 20 mg memantyny chlorowodoru zalecany jest wyłącznie jako dawka podtrzymująca.

Należy wówczas przyjmować 20 mg memantyny chlorowodoru (jedna tabletkę powlekaną 20 mg) raz na dobę.

Osoby w podeszłym wieku:

Na podstawie badań klinicznych określono, że zalecana dawka dobową dla pacjentów powyżej 65 roku życia wynosi 20 mg (dwie tabletki powlekane 10 mg) raz na dobę; dawkowanie zgodnie z powyższym opisany schematem.

Dzieci i młodzież:

Produkt leczniczy Biomentin nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 roku życia ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentów z nieznacznie zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny 50 – 80 ml/min) nie jest wymagana modyfikacja dawkowania.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 49 ml/min) dawkę dobową należy zmniejszyć do 10 mg raz na dobę. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane przynajmniej przez 7 dni, to dawka może być zwiększona do 20 mg raz 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 w podaniu jednorazowym.

Zaburzenia czynności wątroby:

U pacjentów z nieznacznym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stopień A i B wg skali Child-Pugh) nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania. Nie ma dostępnych danych na temat stosowania memantyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Stosowanie produktu leczniczego Biomentin nie jest zalecane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

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, drgawkami w wywiadzie lub u pacjentów z czynnikami predysponującymi do padaczki.

Należy unikać równoczesnego podawania antagonistów kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), takich jak amantadyna, ketamina lub deksmetorfan, ponieważ środki te oddziałują na ten sam układ receptorowy co memantyna. Ich równoczesne podawanie może prowadzić do zwiększenia częstości oraz nasilenia działań niepożądanych [głównie obejmujących ośrodkowy układ nerwowy (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 środków alkalinizujących treść żołądkową. Przyczyną zwiększenia pH moczu może być również kwasica kanalikowo-nerkowa (*ang. renal tubulary acidosis; RTA*) lub ciężkie infekcje dróg moczowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Proteus*.

Z większości prowadzonych badań klinicznych wykluczono pacjentów ze świeżo przeżytym zawałem mięśnia sercowego, niewyrównaną zastoinową niewydolnością krążenia (NYHA III-IV) lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Z tego względu dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne, a pacjentów z tymi chorobami należy poddać wnikliwej obserwacji w trakcie leczenia.

Ostrzeżenie:

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować leku Biomentin.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

- Mechanizm działania wskazuje, że efekty L-dopy, agonistów receptorów dopaminergicznych oraz środków antycholinergicznych mogą być zwiększone przez jednoczesne podawanie leków z grupy antagonistów NMDA, takich jak memantyna. Działanie barbituranów i neuroleptyków może z kolei ulegać osłabieniu. Równoczesne podawanie memantyny może zmieniać działanie leków zmniejszających napięcie mięśni szkieletowych – dantrolenu lub baklofenu – konieczna może okazać się modyfikacja ich dawki.
- Równoczesne stosowanie memantyny i amantadyny nie jest wskazane ze względu na ryzyko wystąpienia psychozy farmakotoksycznej. Obydwa związki, o podobnej budowie chemicznej, są antagonistami NMDA. Taka sama sytuacja może mieć miejsce w przypadku równoczesnego stosowania memantyny i ketaminy lub memantyny i deksmetorfanu (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 i nikotyna, w wydalaniu których bierze udział ten sam nerkowy układ transportu kationów, co w przypadku amantadyny, mogą również oddziaływać z memantyną, co może prowadzić do wzrostu stężenia tych leków w osoczu.
- Może wystąpić zmniejszenie stężenia hydrochlorotiazydu (HCT) w surowicy, jeśli memantyna jest stosowana równocześnie z HCT lub jakimikolwiek produktami zawierającymi HCT.
- Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki wzrostu wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (*ang. International Normalized Ratio; INR*) u pacjentów leczonych równocześnie warfaryną. Mimo że nie ustalono związku przyczynowego, to wskazane jest ściśle monitorowanie czasu protrombinowego lub wartości INR u pacjentów leczonych równocześnie memantyną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

W badaniach farmakokinetycznych (PK) z pojedynczą dawką, u zdrowych młodych osób nie zaobserwowano istotnych interakcji typu lek-lek pomiędzy memantyną a gliburydem/metforminą lub donepezylem.

W badaniu klinicznym u zdrowych młodych ochotników nie zaobserwowano istotnego wpływu memantyny na farmakokinetykę galantaminy.

Memantyna *in vitro* nie hamuje aktywności enzymów cytochromu P450 (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 okresie ciąży.

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują, iż istnieje ryzyko zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu przy poziomach ekspozycji identycznych lub minimalnie wyższych od poziomów ekspozycji u ludzi (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi jest nieznanne. Memantyny nie wolno stosować w czasie ciąży, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią:

Nie stwierdzono, czy memantyna przenika do mleka matki. Jednak jest to możliwe ze względu na lipofilne właściwości leku.

Kobiety stosujące memantynę nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zazwyczaj powoduje upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy Biomentin wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, w związku z czym pacjenci leczeni ambulatoryjnie powinni być poinformowani 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, prowadzonych w grupie 1784 chorych leczonych memantyną oraz 1595 otrzymujących placebo nie stwierdzono znaczących różnic pod względem ogólnego wskaźnika częstości występowania reakcji niepożądanych między grupą leczoną memantyną a grupą przyjmującą placebo; reakcje niepożądane miały zwykle charakter łagodny do umiarkowanego. Najczęstszymi reakcjami niepożądanymi, które występowały częściej w grupie leczonej memantyną niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo, były: zawroty głowy (odpowiednio 6,3% versus 5,6%), bóle głowy (5,2% versus 3,9%), zaparcia (4,6% versus 2,6%), senność (3,4% versus 2,2%) oraz nadciśnienie tętnicze (4,1 % versus 2,8 %).

Działania niepożądane leku zestawione w poniższej Tabeli zostały zebrane w trakcie badań klinicznych dotyczących memantyny oraz od momentu wprowadzenia leku do obrotu. W obrębie każdej grupy wymienione są działania niepożądane o określonej częstości występowania zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane są pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Częstość występowania działań niepożądanych określono jako:

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 układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia psychiczne	Często Niezbyt często Niezbyt często Częstość nieznana	Senność Splątanie Omamy* Reakcje psychotyczne**
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 Niezbyt często Częstość nieznana	Zaparcia Wymioty Zapalenie trzustki**
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często Częstość nieznana	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych Zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyt często	Bóle głowy Zmęczenie

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

** Pojedyncze przypadki odnotowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Choroba Alzheimera wiąże się z depresją, myślami samobójczymi oraz samobójstwami.

Po wprowadzeniu leku do obrotu, u pacjentów leczonych memantyną, również zgłaszano takie przypadki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Z przeprowadzonych badań klinicznych oraz postmarketingowych dostępne są jedynie ograniczone dane na temat przedawkowania leku.

Objawy:

Relatywnie duże przedawkowanie (odpowiednio 200 mg i 105 mg na dobę w ciągu 3 dni) zostało powiązane z występowaniem jedynie zmęczenia, osłabienia i/lub biegunki lub też objawy nie wystąpiły. W przypadkach przedawkowania poniżej 140 mg lub gdy dawka była nieznana, u pacjentów zaobserwowano objawy ze strony OUN (splątanie, 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 i wykazywał objawy ze strony OUN (śpiączka przez 10 dni, a następnie 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 dawkę 400 mg memantyny doustnie. Wykazywał objawy ze strony OUN, takie jak: niepokój, psychoza, omamy wzrokowe, stan przedrdgawkowy, senność, osłupienie oraz utrata świadomości.

Leczenie:

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

W przypadku objawów przedmiotowych i podmiotowych ogólnej nadpobudliwości OUN, powinno się rozważyć ostrożne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Badania kliniczne u pacjentów z chorobą Alzheimera:

Kluczowe badanie z zastosowaniem memantyny w monoterapii, przeprowadzone 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 wyniosła 3 – 14 punktów] objęło łącznie 252 pacjentów ambulatoryjnych. Badanie wykazało korzystny efekt leczenia memantyną w porównaniu z placebo po 6 miesiącach [analiza obserwowanych przypadków dla oceny funkcjonowania w oparciu o wywiad z pacjentem i opiekunem (Clinician's Interview Based on Impression of Change – CIBIC-plus): $p=0,025$; oceny wykonywania czynności życia codziennego 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, przeprowadzone w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wyniosła 10 – 22 punktów), objęło łącznie 403 pacjentów. U pacjentów leczonych memantyną stwierdzono statystycznie istotny lepszy efekt terapeutyczny niż u pacjentów

otrzymujących placebo pod względem pierwszorzędowych punktów końcowych: 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 monoterapeutycznym, przeprowadzonym w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wyniosła 11 – 23 punktów), uczestniczyło łącznie 470 pacjentów poddanych randomizacji. W prospektywnie zdefiniowanej początkowej analizie nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między memantyną a placebo 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) pochodzących z sześciu 6-miesięcznych, kontrolowanych placebo badań III fazy (badania z memantyną w monoterapii oraz w politerapii ze stałą dawką inhibitora acetylocholinesterazy) wykazała statystycznie istotny lepszy efekt terapeutyczny memantyny w domenach funkcji poznawczych, ogólnej oceny klinicznej oraz codziennego funkcjonowania pacjentów. W przypadku pacjentów, u których stwierdzono pogorszenie stanu we wszystkich trzech domenach, wyniki analizy wykazały statystycznie istotne lepsze działanie memantyny pod względem 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 ok. 100%, a t_{max} występuje między 3 a 8 godziną od przyjęcia leku. Nie ma danych, które sugerowałyby, że pokarm wpływa 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. Po dawkach dobowych memantyny od 5 mg do 30 mg, obliczona średnia wartość współczynnika rozdziału płyn mózgowo-rdzeniowy/osocze wyniosła 0,52. Objętość dystrybucji wynosi ok. 10 l/kg. Memantyna wiąże się z białkami osocza w ok. 45%.

Metabolizm:

W organizmie człowieka ok. 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. Metabolity te nie wykazują działania antagonistycznego względem receptorów NMDA. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono udziału układu enzymatycznego cytochromu P450 w przemianach metabolicznych.

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

Eliminacja:

Eliminacja memantyny z organizmu 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^2 . Klirens nerkowy jest po części wynikiem 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 zmniejszeniu (patrz punkt 4.4). Alkalizacja moczu może być skutkiem radykalnych zmian w sposobie odżywiania, np. zmiany diety mięsnej na wegetariańską lub przyjmowania dużych ilości leków alkalizujących treść żołądkową.

Liniowość lub nielineowość:

Badania przeprowadzone w grupie 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 mózgu ludzkiego ma dla memantyny wartość 0,5 μmol .

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W krótkotrwałych badaniach prowadzonych na szczurach wykazano, że memantyna – podobnie jak inne leki z grupy antagonistów NMDA – powodowała wakuolizację i martwicę neuronów (uszkodzenia typu Olney'a), jednak wyłącznie po dawkach prowadzących do bardzo dużych maksymalnych stężeń w surowicy. Ataksja i inne objawy niekliniczne poprzedzały rozwój zmian o typie wakuolizacji i martwicy. Ponieważ efektów tych nie obserwowano w długofalowych badaniach prowadzonych na gryzoniach oraz innych zwierzętach (nie gryzoniach), kliniczne znaczenie takich obserwacji jest niejasne.

W badaniach toksyczności po wielokrotnym podawaniu leku gryzoniom i psom stwierdzano nieregularne występowanie zmian w obrębie narządu wzroku. Zmian tych nie zaobserwowano u małp. Specjalne badania okulistyczne, prowadzone w ramach badań klinicznych dotyczących memantyny, nie wykazały jakichkolwiek zmian w obrębie narządu wzroku.

W badaniach na gryzoniach zaobserwowano odkładanie się fosfolipidów (fosfolipidoza) w komórkach makrofagów w płucach, związane z odkładaniem memantyny w lizosomach. Efekt ten obserwowano także po innych substancjach czynnych o właściwościach amfifilnych kationów. Istnieje potencjalny związek między tą kumulacją memantyny a wakuolizacją obserwowaną w płucach. Efekt ten obserwowano jedynie po podaniu gryzoniom bardzo dużych dawek leku. Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznanne.

W standardowych badaniach nie stwierdzano 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 stwierdzono zahamowanie wzrostu płodów przy poziomach ekspozycji na działanie leku, które były identyczne lub nieznacznie wyższe od poziomów ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%
Sodu laurylosiarczan
Polisorbat 80
Talk
Triacetyna

Symetykon

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

Blistry z folii PCV/PVDC-Aluminium,
umieszczone wraz z ulotką dla pacjenta w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają:

Biomentin 10 mg

14, 28, 30, 56, 60 lub 90 tabletek powlekanych.

Biomentin, 20 mg

7, 10, 14, 28, 30, 56, 60 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biomentin, 10 mg: 20581

Biomentin, 20 mg: 20582

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 września 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 maja 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.05.2017