

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zenmem, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Zenmem, 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg memantyny chlorowodoru, co odpowiada 8,31 mg memantyny.

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 20 mg memantyny chlorowodoru, co odpowiada 16,62 mg memantyny.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda 10 mg tabletki zawiera 12,5 mg laktozy jednowodnej, 2,5 mg aspartamu i maksymalnie 0,78 mg sodu.

Każda 20 mg tabletki zawiera 25 mg laktozy jednowodnej, 5 mg aspartamu i maksymalnie 1,56 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

#### Zenmem, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Jasnoróżowe, okrągłe, płaskie, nakrapiane tabletki ze ściętymi brzegami, o średnicy 9 mm, z wytłoczoną liczbą „10” po jednej stronie.

#### Zenmem, 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Jasnoróżowe, okrągłe, płaskie, nakrapiane tabletki ze ściętymi brzegami, o średnicy 12 mm, z wytłoczoną liczbą „20” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dorosłych 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 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 sprawdzać tolerowanie i dawkowanie memantyny, najlepiej w ciągu pierwszych trzech miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Następnie należy w regularnych odstępach czasu oceniać korzyści kliniczne oraz tolerancję leczenia memantyną przez pacjenta, zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się korzystne działanie terapeutyczne i pacjent dobrze

toleruje leczenie memantyną. Przerwanie leczenia należy rozważyć, gdy brak oznak działania terapeutycznego lub w razie złej tolerancji leczenia.

### Dawkowanie

#### **Dorośli:**

*Zwiększanie dawki:* Maksymalna dawka dobową wynosi 20 mg. W celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych, w ciągu pierwszych trzech tygodni dawkę należy zwiększać stopniowo, o 5 mg\* co tydzień, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej, zgodnie z następującym schematem:

1. tydzień	Jedna tabletką 5 mg* na dobę przez 7 dni.
2. tydzień	Jedna tabletką 10 mg na dobę przez 7 dni. <i>(jasnoróżowa, okrągła, płaska, nakrapiana tabletką ze ściętymi brzegami, z wytłoczoną liczbą „10” po jednej stronie)</i>
3. tydzień	Jedna tabletką 15 mg* na dobę przez 7 dni.
Począwszy od 4. tygodnia	Jedna tabletką 20 mg na dobę. <i>(jasnoróżowa, okrągła, płaska, nakrapiana tabletką ze ściętymi brzegami, z wytłoczoną liczbą „20” po jednej stronie)</i>

\* uzyskanie dawek 5 mg i 15 mg nie jest możliwe poprzez zastosowanie produktów leczniczych Zenmem, w razie potrzeby przyjęcia tych dawek należy zastosować inne dostępne na rynku produkty lecznicze zawierające 5 lub 15 mg memantyny.

*Dawka podtrzymująca:* Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg/dobę.

#### **Specjalne grupy pacjentów**

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

*Dzieci i młodzież:* Nie należy stosować produktu Zenmem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

*Zaburzenia czynności nerek:* U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min) nie jest wymagane dostosowanie dawki. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) dawka dobową powinna wynosić 10 mg. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane przynajmniej przez 7 dni, to dawkę można zwiększyć do 20 mg/dobę zgodnie ze standardowym schematem zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 5–29 ml/min) dawka dobową powinna wynosić 10 mg.

*Zaburzenia czynności wątroby:* U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B w skali Child-Pugh) nie ma potrzeby dostosowania dawki. Nie ma dostępnych danych na temat stosowania memantyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się podawania produktu Zenmem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### Sposób podawania

Zenmem przeznaczony jest do stosowania doustnego.

Produkt Zenmem należy podawać raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 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

Należy zachować ostrożność 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 czy deksztrometorfan. Związki te wywierają wpływ na ten sam układ receptorowy co memantyna, dlatego jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych 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. z mięsnej na wegetariańską, lub przyjmowanie dużych dawek produktów leczniczych alkalinizujących treść żołądkową. Przyczyną zwiększenia pH moczu może być również nerkowa kwasica cewkowa (ang. RTA, *renal tubulary acidosis*) oraz ciężkie zakażenia 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 serca (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 uważnie obserwować.

Ten lek zawiera aspartam. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

Ten lek zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### 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 produktów leczniczych zmniejszających napięcie mięśni szkieletowych, dantrolenu lub 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 deksztrometorfanu

(patrz również punkt 4.4). Opublikowano jeden opis przypadku dotyczący potencjalnego ryzyka związanego z równoczesnym stosowaniem memantyny i fenytoiny.

- Inne substancje czynne, takie jak: cymetydyna, ranitydyna, prokainamid, chinidyna, chinina oraz nikotyna, które tak jak amantadyna wydalane są przy udziale tego samego nerkowego układu transportu kationów, mogą także oddziaływać z memantyną, co może prowadzić do zwiększenia stężenia tych produktów w osoczu.
- Może wystąpić zmniejszenie stężenia hydrochlorotiazydu (HCT) w surowicy, gdy memantyna stosowana jest jednocześnie z HCT lub jakimikolwiek produktami leczniczymi zawierającymi HCT.
- Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. INR, *international normalized ratio*) u pacjentów leczonych równocześnie warfaryną. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego, wskazane jest ścisłe monitorowanie czasu protrombinowego lub wartości INR u pacjentów leczonych równocześnie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

W badaniach farmakokinetycznych z pojedynczą dawką, u młodych, zdrowych osób nie obserwowano istotnych interakcji pomiędzy substancjami czynnymi – memantyną a gliburydem i (lub) 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), 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 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. Produktu Zenmem nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy memantyna przenika do mleka ludzkiego, jednak jest to możliwe ze względu na lipofilne właściwości produktu. Kobiety przyjmujące Zenmem nie powinny karmić piersią.

##### Płodność

W trakcie badań nieklinicznych nie stwierdzono niekorzystnego wpływu memantyny na płodność u mężczyzn i kobiet.

#### **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 Zenmem wywiera nieznaczny do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, w związku z czym pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych należy poinformować o konieczności zachowania szczególnej ostrożności.

## 4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem o nasileniu łagodnym do ciężkiego, leczonych memantyną (1784 pacjentów) lub przyjmujących placebo (1595 pacjentów) ogólny wskaźnik częstości występowania działań niepożądanych nie różnił się znacząco w grupie przyjmującej memantynę w porównaniu do grupy przyjmującej placebo; działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które z większą częstością występowały w grupie leczonej memantyną niż w grupie otrzymującej placebo, były: zawroty głowy (odpowiednio 6,3% vs. 5,6%), ból głowy (5,2% vs. 3,9%), zaparcia (4,6% vs. 2,6%), senność (3,4% vs. 2,2%) i nadciśnienie tętnicze (4,1% vs. 2,8%).

Następujące działania niepożądane, wymienione w poniższej tabeli, zostały zebrane podczas badań klinicznych memantyny oraz po jej wprowadzeniu do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów, 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 ( $< 1/10000$ ), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Niezbyt często	Zakażenia grzybicze
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Często	Nadwrażliwość na lek
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Często	Senność
	Niezbyt często	Splątanie, omamy <sup>1</sup>
	Nieznana	Reakcje psychotyczne <sup>2</sup>
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenia równowagi
	Niezbyt często	Nieprawidłowy chód
	Bardzo rzadko	Napady padaczkowe
<i>Zaburzenia serca</i>	Niezbyt często	Niewydolność serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Zakrzepica żylna i (lub) zatorowość
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Często	Duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	Zaparcia
	Niezbyt często	Wymioty
	Nieznana	Zapalenie trzustki <sup>2</sup>
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Nieznana	Zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zmęczenie

<sup>1</sup> Omamy obserwowano głównie u pacjentów z ciężkim nasileniem choroby Alzheimera.

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

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

### 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](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania pochodzące z przeprowadzonych badań klinicznych oraz uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

*Objawy:* Po względnie dużym przedawkowaniu (odpowiednio 200 mg i 105 mg na dobę w ciągu 3 dni) wystąpiło jedynie zmęczenie, osłabienie i (lub) biegunka lub też objawy nie wystąpiły.

Po przedawkowaniu memantyny w dawce poniżej 140 mg lub gdy dawka była nieznana, u pacjentów obserwowano objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (splątanie, uczucie senności, senność, zawroty głowy, pobudzenie, agresja, omamy oraz zaburzony chód) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (wymioty i biegunka).

W przypadku największego przedawkowania, pacjent przeżył doustne zażycie 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 przedrgawkowy, senność, stupor i utrata świadomości.

*Leczenie:* Po przedawkowaniu leczenie powinno być objawowe. Nie jest znane swoiste antidotum w przypadku zatrucia lub przedawkowania. Należy zastosować, zgodnie z potrzebą, 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), należy rozważyć ostrożne leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że zaburzenia neuroprzebieżności glutaminergicznego, zwłaszcza dotyczące receptorów 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 niekompetywnym antagonistą receptora NMDA, o średnim do niego powinowactwie. Modyfikuje efekty patologicznie zwiększonych stężeń glutaminianu, które mogą prowadzić do zaburzenia czynności neuronów.

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

Kluczowe badanie z zastosowaniem memantyny w monoterapii w chorobie Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (całkowita punktacja w skali MMSE na początku badania wynosiła od 10 do 22 punktów) obejmowało 403 pacjentów. U pacjentów leczonych memantyną zaobserwowano statystycznie znamienne lepszy efekt terapeutyczny niż u pacjentów przyjmujących placebo w pierwszorzędnym punkcie końcowym: podskala oceny zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera (ang. ADAS cog, *Alzheimer's Disease Assessment Scale*) ( $p=0,003$ ) i CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) w 24. tygodniu na podstawie danych z ostatniej dokonanej obserwacji (ang. LOCF, *Last Observation Carried Forward*). W innym badaniu z zastosowaniem memantyny w monoterapii 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 prospektywnym badaniu, po 24 tygodniach nie osiągnięto statystycznie istotnego wyniku w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności.

Metaanaliza wyników leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (całkowita punktacja w skali MMSE  $<20$  punktów) pochodzących z sześciu 6-miesięcznych, kontrolowanych placebo badań III fazy (badania z memantyną w monoterapii, jak również w politerapii ze stałą dawką inhibitorów acetylocholinesterazy) wykazały statystycznie istotny 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% vs. 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 produktu leczniczego. Nie ma danych, które wskazywałyby na wpływ pokarmu na wchłanianie memantyny.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

U ludzi około 80% memantyny występuje w krążeniu w postaci niezmienionej. Głównymi metabolitami u ludzi 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 okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) wynosi od 60 do 100 godzin. U ochotników z prawidłową czynnością nerek, całkowity klirens memantyny ( $Cl_{tot}$ ) wynosi 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a 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 wypadku 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 produktów leczniczych alkalizujących treść żołądkową.

### Liniowość lub nieliniowość

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

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Po podawaniu memantyny w dawce dobowej 20 mg, stężenie produktu leczniczego w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga wartość  $k_i$  ( $k_i$  = stała hamowania), która w korze płatów czołowych ludzkiego mózgu ma dla memantyny wartość 0,5  $\mu$ mol.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W krótkotrwałych badaniach na szczurach wykazano, że memantyna – podobnie jak inni antagoniści NMDA – powodowała wystąpienie wakuolizacji w obrębie neuronów 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 takiego wpływu nie obserwowano w długoterminowych badaniach prowadzonych zarówno na gryzoniach, jak i innych zwierzętach (nie gryzoniach), kliniczne znaczenie tych spostrzeżeń pozostaje nieznane.



W badaniach toksyczności po wielokrotnym podawaniu produktu leczniczego gryzoniom i psom, obserwowano nieregularne występowanie zmian w obrębie narządu wzroku; zmian tych nie stwierdzono u małp. Specjalistyczne badania okulistyczne prowadzone w ramach badań klinicznych memantyny, nie ujawniły jakichkolwiek zmian w obrębie narządu wzroku.

W badaniach na gryzoniach zaobserwowano odkładanie się fosfolipidów w komórkach makrofagów w płucach, związane z gromadzeniem memantyny w lizosomach. Efekt ten znany jest także w przypadku innych substancji czynnych o właściwościach kationów amfifilnych. Istnieje potencjalny związek pomiędzy tą kumulacją a wakuolizacją obserwowaną w płucach. Efekt ten obserwowano jedynie po podawaniu gryzoniom bardzo dużych dawek produktu leczniczego. Kliniczne znaczenie powyższych obserwacji jest 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 po podawaniu dawek toksycznych dla matek; nie odnotowano także niekorzystnego wpływu 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**

Poliakrylina

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Laktoza jednowodna, suszona rozpyłowo

Celuloza mikrokrystaliczna

Mannitol, suszony rozpyłowo

Kroskarmeloza sodowa

Aspartam (E 951)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Aromat miętowy [zawierający maltodekstrynę (kukurydzianą), skrobię modyfikowaną (kukurydzianą), olejek mięty pieprzowej (mięta polna)]

Magnezu stearynian

### **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**

Zenmem, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, pakowane są w blistry z odrywaną warstwą papieru/PET/Aluminium/PVC/Aluminium/OPA. Blistry są następnie pakowane w tekturowe pudełka.

10 mg: 28, 30, 56, 60, 70, 90 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

20 mg: 28, 30, 56, 60, 70, 90 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

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

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zenmem, 10 mg: 21786

Zenmem, 20 mg: 21787

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.04.2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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