

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

MEMANTINE PLIVA/ МЕМАНТИНЕ ПЛИВА филм-обложени таблети 20 mg Memantine hydrochloride

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ

MEMANTINE PLIVA®/ МЕМАНТИНЕ ПЛИВА 20 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја MEMANTINE PLIVA® 20 mg филм-обложена таблета содржи 20 mg мемантин хидрохлорид, еквивалентен на 16,62 mg мемантин.

Ексципиенси со познато дејство:

Лактоза (160 mg/филм-обложена таблета) и соја лецитин (0,26 mg/филм-обложена таблета).

За комплетната листа на ексципиенси видете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета

MEMANTINE PLIVA® 20 mg таблетите се бели до речиси бели, со облик на капсула, двојно испакнати, филм-обложени таблети со средишна линија на едната страна и втисната ознака „20“ на другата страна.

Таблетата може да се подели на две еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

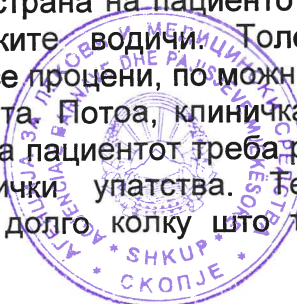
Терапија на возрасни пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова болест.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекувањето треба да започне и да биде под надзор на доктор кој е искусен во дијагностицирање и во лекување на Алцхајмерова деменција.

Дозирање

Терапијата треба да започне само ако има на располагање негувател, кој редовно ќе го следи земањето на лекот од страна на пациентот. Дијагнозата треба да се постави согласно постоечките водичи. Толеранцијата и дозирањето на мемантин треба редовно да се процени, по можност во период од три месеци од започнување на терапијата. Потоа, клиничката корист на мемантинот и толеранцијата на терапијата на пациентот треба редовно да се преиспитува согласно постоечките клинички упатства. Терапијата на одржување може да се продолжи онолку долго колку што терапевтската



корист е поволна и колку што пациентот ја толерира терапијата со мемантин. За прекин на мемантин треба да се размисли кога нема доказ за терапевтски дејства или доколку пациентот не ја поднесува терапијата.

Возрасни

Титрација на дозата

Се предлага почетна доза од 5 mg на ден, којашто постепено ќе се зголемува во првите 4 недели од лекувањето, при што се постигнува препорачаната доза на одржување, како што е наведено:

1-ва недела (ден 1–7):

Пациентот треба да земе 5 mg од лекот на ден, во тек на 7 дена.

2-ра недела (ден 8–14):

Пациентот треба да земе 10 mg филм-обложена таблета (една половина од 20 mg филм-обложена таблета) на ден во тек на 7 дена.

3-та недела (ден 15–21):

Пациентот треба да земе 15 mg од лекот на ден, во тек на 7 дена.

Од 4-тата недела, па натаму:

Пациентот треба да земе една 20 mg филм-обложена таблета (20 mg) на ден во тек на 7 дена.

Максималната дневна доза е 20 mg дневно.

Доза на одржување

Препорачаната доза на одржување е 20 mg на ден.

Постари пациенти

Врз основа на клиничките студии, препорачаната доза за пациенти на возраст над 65 години е 20 mg дневно (20 mg по еднаш на ден), како што е опишано погоре.

Бубрежни оштетувања

Кај пациенти со лесно нарушена бубрежна функција (клиренс на креатинин од 50–80 ml/min), не се препорачува прилагодување на дозата. Кај пациенти со умерени бубрежни оштетувања (клиренс на креатинин од 30–49 ml/min) дневната доза треба да биде 10 mg на ден. Доколку добро ја поднесува оваа доза по најмалку 7 дена од терапијата, дозата може да се зголеми до 20 mg/ден согласно стандардната шема на титрација. Кај пациенти со тешки бубрежни оштетувања (клиренс на креатинин од 5–29 ml/min) дневната доза треба да биде 10 mg на ден.

Хепатални оштетувања



Кај пациенти со лесно до умерено хепатално оштетување (Child-Pugh A и Child-Pugh B) не е потребно прилагодување на дозата. Нема достапни податоци за употребата на мемантин кај пациенти со тешко хепатално оштетување. Употребата на Мемантине Плива не се препорачува кај пациенти со тешко хепатално оштетување.

Педијатриска популација
Нема достапни податоци.

Начин на администрација
Мемантине Плива треба да се земе перорално, еднаш на ден и треба да се зема секој ден во исто време.
Филм-обложените таблети може да се земаат со или без храна.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција, кикиритки или соја, или на некој од ексципиенсите наведени во дел 6.1.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Потребна е претпазливост кај пациенти со епилепсија, со претходна историја на конвулзии или пациенти со предиспозиција за епилепсија.

Истовремена примена на антагонисти на N-метил-D-аспартат (NMDA), како што се амантадин, кетамин или декстрометорфан, треба да се избегнува. Овие соединенија дејствуваат на истиот рецепторски систем како и мемантинот, и затоа несаканите дејства (главно поврзани со централниот нервен систем (CNS)) можат да бидат почести или поизразени (видете исто така дел 4.5).

Некои фактори кои може да ја зголемат рН-вредноста на урината (видете дел 5.2 „Елиминација“) може да бараат внимателно следење на пациентот. Овие фактори вклучуваат драстични промени во начинот на исхрана; на пример, преминување од исхрана богата со месо на вегетаријанска исхрана, или голем внес на алкализирачки желудочни пуфери. Исто така, рН-вредноста на урината може да се покачи при ренална тубуларна ацидоза (RTA) или при тешка инфекција на уринарниот тракт со *Proteus*-бактерии.

Во повеќето клинички испитувања пациентите со неодамнешен инфаркт на миокардот, со некомпензирана конгестивна срцева инсуфициенција (NYHA III–IV) или со неконтролирана хипертензија биле исклучени. Како последица на ова, достапните податоци се ограничени и пациентите со овие состојби треба внимателно да се следат.

Ексципиенси

Мемантине Плива содржи лактоза. Пациентите кои имаат ретки наследни проблеми поврзани со нетолеранција на галактоза, дефицит на Lapp лактаза или глукозо-галактозна малсорпција не треба да го земаат овој лек.
Мемантине Плива содржи соја лецитин (видете дел 4.3).



4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Поради фармаколошките дејства и механизмот на дејство на мемантинот, може да настанат следните интеракции:

- Начинот на дејство наведува на тоа дека дејството на леводопа, допаминергичните агонисти и на антихолинергиците може да се зголеми при истовремено лекување со NMDA-антагонисти како што е мемантинот. Дејствата на барбитуратите и на невролептиците може да се намалат. Истовремена употреба на мемантин со антиспазмодични агенси, дантролен или баклофен може да ги измени нивните дејства и може да е потребно прилагодување на дозата.
- Истовремена употреба на мемантин и амантадин треба да се избегнува, поради ризикот од фармакотоксична психоза. Двете соединенија се хемиски слични со NMDA-антагонистите. Истото може да важи и за кетамин и декстрометорфан (видете исто така дел 4.4). Постои еден објавен извештај на случај за можен ризик, исто така, за комбинацијата на мемантин и фенитоин.
- Други активни супстанции како што се циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, кинин и никотин, кои го користат истиот ренален катјонски транспортен систем како амантадинот, може исто така, веројатно да дејствуваат со мемантинот, доведувајќи до потенцијален ризик од покачени плазматски нивоа.
- Може да постои можност од намалено серумско ниво на хидрохлортиазид (HCT) кога мемантинот се дава истовремено со HCT или со која било комбинација со HCT.
- Во постмаркетиншкото искуство пријавени се изолирани случаи на покачување на интернационалниот нормализиран однос (INR) кај пациенти кои истовремено се лекувани со варфарин. Иако не е утврдена каузална поврзаност, се советува внимателно следење на протромбинското време или на INR кај пациенти кои истовремено примаат орални антикоагуланти.

Во едnodозни фармакокинетски (ФК) испитувања кај млади, здрави лица не била забележана релевантна активна супстанција-активна супстанција интеракција на мемантинот со глибурид/метформин или со донепезил.

Во една клиничка студија кај млади здрави доброволци не било забележано релевантно дејство на мемантинот врз фармакокинетиката на галантаминот.

Мемантинот не ги инхибирал CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, монооксигеназа која содржи флавин, епоксид хидролаза или сулфатирање *in vitro*.

4.6 Плодност, бременост и доене

Бременост

Не постојат или има ограничена количина на податоци за употребата на мемантин кај бремени жени.

Испитувањата на животни покажуваат потенцијал за редуцирање на интраутериниот развој при нивоа на експозиција кои се идентични или

незначително повисоки од хуманата експозиција (видете дел 5.3). Потенцијалниот ризик кај луѓето е непознат. Мемантин не треба да се користи за време на бременост, освен ако е неопходно.

Доење

Не е познато дали мемантинот се излучува во мајчиното млеко, но имајќи ја предвид липофилноста на супстанцијата, ова е веројатно. Жените кои земаат мемантин не треба да дојат.

Плодност

Не се забележани несакани дејства на мемантин кај машката и кај женската плодност.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Умерена до тешка Алцхајмерова болест обично предизвикува нарушување на способноста за управување со моторни возила и намалување на способноста за ракување со машини. Покрај тоа, Мемантине Плива има мало или умерено влијание врз способноста за возење и ракување со машини, така што пациентите треба да се предупредат да водат посебна грижа.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Во клинички испитувања кај лесна до тешка деменција, кои вклучувале 1784 пациенти третирани со Мемантине Плива и 1595 пациенти третирани со плацебо, севкупната фреквенција на јавување на несакани дејства со Мемантине Плива не се разликувала од онаа со плацебо; несаканите дејства биле обично благи до умерени по својата јачина. Најчесто несакани дејства кои се јавувале со повисока инциденца во групата со Мемантине Плива отколку во групата со плацебо биле вртоглавица (6,3% наспроти 5,6%), главоболка (5,2% наспроти 3,9%), опстипација (4,6% наспроти 2,6%), сомноленција (3,4% наспроти 2,2%) и хипертензија (4,1% наспроти 2,8%).

Табеларна листа на несакани дејства

Следните несакани реакции на лекот наведени во табелата подолу се регистрирани во клиничките испитувања со Мемантине Плива и по неговото ставање во промет.

Несаканите реакции се наведени според органските системи и според зачестеноста на јавување и се класифицирани на следниот начин: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$) или со непозната фреквенција (не може да биде пресметана од достапните податоци).

Органски систем	Фреквенција	Несакана реакција
Инфекции и инфестации	Помалку често	Фунгални инфекции
Нарушувања на имунолошкиот систем	Често	Преосетливост на лекот
Психијатриски нарушувања	Често	Сомноленција
	Помалку често	Конфузија
	Помалку често	Халуцинации

	Непознато	Психотични реакции ²
Нарушувања на нервниот систем	Често	Вртоглавица
	Често	Нарушувања во рамнотежата
	Помалку често	Абнормално одење
	Многу ретко	Конвулзии
Срцеви нарушувања	Помалку често	Срцева инсуфициенција
Васкуларни нарушувања	Често	Хипертензија
	Помалку често	Венска тромбоза/тромбоемболизам
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Често	Диспнеа
Гастроинтестинални нарушувања	Често	Констипација
	Помалку често	Повраќање
	Непознато	Панкреатитис ²
Хепатобилијарни нарушувања	Често	Зголемени вредности на функционалните хепатални тестови
	Непознато	Хепатитис
Општи нарушувања и реакции на местото на администрација	Често	Главоболка
	Помалку често	Замор

¹ Халуцинации најчесто биле забележани кај пациенти со тешка Алцхајмерова болест.

² Изолирани случаи кои се пријавени во постмаркетиншкиот период.

Алцхајмеровата болест била поврзана со депресија, суицидални идеи и со суициди. Во постмаркетиншкиот период, овие случаи се пријавени кај пациенти третирани со мемантин.

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Од клиничките испитувања и од постмаркетиншкото следење достапни се само ограничени искуства со предозирање.

Симптоми

Релативно високи предозирања (200 mg и 105 mg дневно во тек на 3 дена, соодветно) биле поврзани со симптоми на замор, слабост и/или дијареја или биле без симптоми. Во случаите на предозирање со доза под 140 mg или со непозната доза, пациентите манифестирале симптоми од страна на

централниот нервен систем (конфузија, сонливост, сомноленција, вертиго, агитација, агесија, халуцинации, и нарушување на одот) и/или од страна на гастроинтестиналниот систем (повраќање и дијареја).

Во најекстремниот случај на предозирање, пациентот преживеал орално внесување на вкупно 2000 mg мемантин со несакани дејства од страна на централниот нервен систем (кома во траење од 10 дена; покасно и појава на диплопија и на агитација). Пациентот примил симптоматска терапија и плазмафереза. Пациентот закрепнал без трајни последици.

Во друг случај на големо предозирање, пациентот исто така преживеал и закрепнал. Пациентот земал доза од 400 mg мемантин перорално. Пациентите имале симптоми од централниот нервен систем како вознемиреност, психоза, визуелни халуцинации, проконвулзивност, сомноленција, ступор и губење на свеста.

Терапија

Во случај на предозирање, терапијата треба да биде симптоматска. Не постои специфичен антидот во случај на интоксикација или на предозирање. Стандардните клинички процедури за отстранување на материјалот на активната супстанција како што се гастрична лаважа, примена на медицински јаглен (прекин на потенцијална ентеро-хепатална рециркулација), ацидификација на урината, форсирана диуреза треба да се применат, како што е соодветно.

Во случај на појава на знаци и симптоми на општа претерана стимулација на централниот нервен систем, треба да се земе предвид соодветен клинички симптоматски третман.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

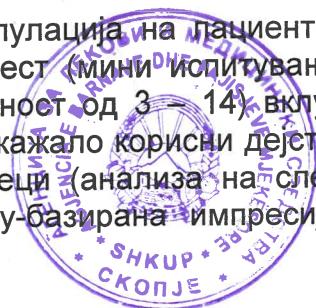
Фармакотерапевтска група: Психоанелептици, други лекови против деменција, АТС код: N06DX01.

Постојат сè повеќе докази кои укажуваат дека нефункционирањето на глутаматергичната невротрансмисија, особено на NMDA-рецепторите, придонесува како за манифестирање на симптомите така и за прогресија на болеста во невродегенеративна деменција.

Мемантин е волтажно зависен некомпетитивен антагонист на NMDA со умерен афинитет. Тој ги менува ефектите на патолошки покачените тонични нивоа на глутамат кои може да доведат до невронска дисфункција.

Клинички испитувања

Пивотална студија како монотерапија во една популација на пациенти кои страдаат од умерена до тешка Алцхајмерова болест (мини испитување на менталната состојба (MMSE) вкупна почетна вредност од 3 – 14) вклучила вкупно 252 амбулантни пациенти. Испитувањето покажало корисни дејства на мемантинот во споредба со плацебото по 6 месеци (анализа на следени случаи со следните тестови: клиничкото интервју-базирана импресија на



промена (CIBIC-plus): $p=0,025$; Алцхајмерова болест кооперативно испитување – секојдневни активности (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; тешко оштетување на батеријата (SIB): $p=0,002$).

Пивотална студија со примена на мемантин како монотерапија кај пациенти со лесна до умерена Алцхајмерова болест (вкупен резултат на MMSE со вредност од 10 – 22) вклучила вкупно 403 пациенти. Пациентите кои примале мемантин покажале значително подобро дејство во однос на плацебо-третираните пациенти во примарните параметри: Скалата за оценување на Алцхајмерова болест (ADAS-cog) ($p=0,003$) и CIBIC-plus ($p=0,004$) во 24-тата недела од последните пренесени набљудувања (LOCF). Во друго монотераписко испитување кај лесна до умерена Алцхајмерова болест биле избрани вкупно 470 пациенти (вкупен резултат MMSE со вредност од 11 – 23). Во проспективно дефинираната примарна анализа не била постигната статистичка значајност на следењето на примарниот параметар за ефикасност во 24-тата недела.

Мета-анализата на пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова болест (вкупна MMSE вредност < 20) од шест плацебо контролирани 6-месечни испитувања во фаза III, (вклучувајќи монотераписки испитувања и испитувања кај пациенти на стабилна доза на инхибитори на ацетилхолинестераза) покажала статистички значајно дејство на мемантинот во корист на когнитивните, глобалните и на функционалните региони. Кога кај пациентите било утврдено истовремено влошување во сите три региони, резултатите покажале статистички значајно дејство на мемантинот во спречување на влошувањето бидејќи двапати повеќе пациенти третирани со плацебо покажале влошување во сите три подрачја во однос на пациентите третирани со мемантин (21% наспроти 11%; $p<0,0001$).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Мемантин има апсолутна биорасположливост од приближно 100%. T_{max} е помеѓу 3 и 8 часа. Нема индикација дека храната влијае на апсорпцијата на мемантин.

Дистрибуција

Дневни дози од 20 mg доведуваат до состојба на рамнотежа во плазматските концентрации на мемантин кои се движат од 70 до 150 ng/ml (0,5 – 1 μ mol) со големи индивидуални разлики. При примена на дневни дози од 5 до 30 mg пресметан е просечен однос на концентрацијата на цереброспиналната течност (CSF)/серум од 0,52. Волуменот на дистрибуција е околу 10 l/kg. Околу 45% од мемантин се врзува за плазматските протеини.

Биотрансформација

Кај човекот, околу 80% од циркулирачкиот мемантин-поврзан материјал се наоѓа како непроменето соединение. Главни метаболити кај човекот се N-3,5-диметил-гљудантан, изомерната мешавина на 4- и 6-хидроски-мемантин, и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамантан. Ни еден од овие метаболити не покажува NMDA-антагонистична активност. *In vitro* не е откриен метаболизам кој го катализираат ензимите на цитохром P 450.

Во едно испитување со употреба на перорално даден ^{14}C -мемантин, просечно 84% од дозата е детектирана во тек на 20 дена, а повеќе од 99% е излучена преку бубрезите.

Елиминација

Мемантин се елиминира на моноекспоненцијален начин со терминално полувреме на елиминација ($t_{1/2}$) од 60 до 100 часа. Кај доброволци со нормална функција на бубрезите, вкупниот клиренс (Cl_{tot}) изнесува $170 \text{ ml/min/1,73m}^2$, и дел од вкупниот ренален клиренс се постигнува со тубуларна секреција.

Реналната елиминација исто така вклучува тубуларна реапсорпција, веројатно со посретство на катјонски транспортни протеини. Брзината на елиминација на мемантинот преку бубрезите може да биде намалена за фактор од 7 до 9 во услови на алкална урина (видете го делот 4.4). Алкализацијата на урината може да е последица од драстични промени во исхраната, на пример преминување од исхрана со премногу месо на вегетаријанска исхрана, или од масивна ингестија на алкализирачки гастрични пуфери.

Линеарност

Испитувања кај доброволци покажаа линеарна фармакокинетика во опсег на дозата од 10 до 40 mg.

Фармакокинетски/фармакодинамски однос

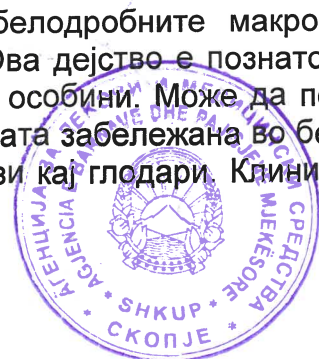
При доза мемантин од 20 mg на ден, концентрацијата во цереброспиналната течност (CSF) одговара на k_i -вредноста (k_i = константа на инхибиција) на мемантинот, што изнесува $0,5 \mu\text{mol}$ во хуманиот фронтален кортекс.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста на лекот

Во краткотрајни испитувања на стаорци, мемантинот како и другите NMDA-антагонисти предизвикува невронска вакуолизација и некроза (*Olney* лезии) единствено по земање дози кои доведуваат до многу високи максимални концентрации во серумот. На вакуолизацијата и на некрозата им претходе атаксија и други предклинички знаци. Клиничката значајност на овие наоди не е позната бидејќи овие дејства не се забележани во долготрајни испитувања кај глодари ниту кај други видови неглодари.

Неконзистентно, констатирани се промени на очите во испитувања на токсичност на повторена доза кај глодари и кај кучиња, но не и кај мајмуни. Специфичните офталмоскопски испитувања во клинички студии со мемантин не покажале какви било промени на очите.

Кај глодари е забележана фосфолипидоза во белодробните макрофаги, поради акумулација на мемантин во лизозомите. Ова дејство е познато и за други активни супстанции со катјонски амфифилни особини. Може да постои поврзаност помеѓу оваа акумулација и вакуолизацијата забележана во белите дробови. Дејството е запазено само при високи дози кај глодари. Клиничкото значење на овие наоди не е познато.



Испитувањето на мемантинот во стандардни проби не открило генотоксичност. Во испитувањата во тек на целиот животен век на глувци и на стаорци не се најдени докази за канцероген потенцијал. Мемантинот не бил тератоген кај стаорци, ни кај зајци, дури и при токсични дози за мајката не покажал несакани дејства на фертилитетот. Кај стаорци било забележано намалување на развојот на плодот при нивоа на изложеност кои се идентични или незначително повисоки од хуманата изложеност.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Филм-обложени таблети од 20 mg

Јадро на таблетата:

Целулоза, микрокристална (E 460);

Скроб, прежелатинизиран (E 1404);

Лактоза;

Силициум диоксид, колиден безводен (E 551);

Магнезиум стеарат (E 470b).

Обвивка на таблетата:

Полисорбат 80 (E 433);

Поливинил алкохол (E 1203);

Титан диоксид (E 171);

Талк (E 553b);

Соја лецитин (E 322);

Ксантанска гума (E 415).

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не се забележани.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

3 (три) години.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот да се чува на места недостапни за деца.

Да не се чува на температура над 25°C.

6.5 ПАКУВАЊЕ

Блистер: PVC/PVDC-Алуминиумска фолија. Пакувања со по 28 филм-обложени таблети.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Нема посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ



Назив, седиште и адреса на Носителот на одобрието за промет
ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
ул.Наум Наумовски-Борче Бр.40, 1000 Скопје
Р. Северна Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ
11-240/2 од 10.04.2020 година

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО
10.04.2020

10. ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Април, 2025 година



