

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Δ

Memalis / Мемалис, 10 mg, филм-обложена таблета

Δ

Memalis / Мемалис, 20 mg, филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Memalis, 10 mg, филм-обложена таблета

Една филм-обложена таблета содржи 10 mg мемантин хидрохлорид што е еквивалентно на 8,31 mg мемантин.

Ексципиенси со познато дејство: лактоза монохидрат.

Една филм-обложена таблета содржи 55 mg лактоза монохидрат.

Memalis, 20 mg, филм-обложена таблета

Една филм-обложена таблета содржи 20 mg мемантин хидрохлорид што е еквивалентно на 16,62 mg мемантин.

Ексципиенси со познато дејство: лактоза монохидрат.

Една филм-обложена таблета содржи 110 mg лактоза монохидрат.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Memalis, 10 mg, филм-обложена таблета,

Издолжени, биконвексни, филм-обложени таблети од бела до речиси бела боја со разделна линија на едната страна; по кршењето, јадрото на таблетата има бела до речиси бела боја. Таблетата може да се подели на еднакви дози.

Memalis, 20 mg, филм-обложена таблета

Издолжени, биконвексни, филм-обложени таблети со розова боја со разделна линија на двете страни; по кршењето, јадрото на таблетата има бела до речиси бела боја. Таблетата може да се подели на еднакви дози.



4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Терапија на возрасни пациенти со умерена до тешка форма на Алцхајмерова болест.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Терапијата треба да биде иницирана и да е под надзор од лекар искусен во дијагноза и третман на Алцхајмерова деменција.

Дозирање

Терапијата треба да се започне само ако е присутен негувател кој редовно ќе се грижи за пациентот и кој редовно ќе надгледува дали пациентот го земал лекот. Дијагнозата треба да се постави согласно постоечки водичи.

Подносливоста и дозирањето на мемантин треба редовно да се преиспитуваат, особено во период од три месеци од започнување од терапијата. Потоа, клиничкиот бенефит од мемантин и подносливост на терапијата треба редовно да се преиспитуваат согласно постоечките клинички упатства. Терапија на одржување може да се продолжи онолку долго колко што терапевтскиот бенефит е поволен и пациентот добро ја поднесува терапијата со мемантин.

Возрасни:

Титрација на дозата

Максимална дневна доза е 20 mg дневно. Со цел да се намали ризикот за појава на несакани дејства, дозата на одржување се постигнува со нагорна титрација од 5 mg неделно во првите 3 недели, според следната шема:

Првата недела (ден 1-7):

Пациентот треба да земе 5 mg, односно, една половина таблета од 10 mg, дневно, во тек на 7 дена.

Втора недела (ден 8-14):

Пациентот треба да земе една филм-обложена таблета од 10 mg дневно, во тек на 7 дена.

Трета недела (ден 15-21):

Пациентот треба да земе 15 mg, односно, една и пол таблета од 10 mg дневно, во тек на 7 дена.

Од 4-тата недела, па натаму:

Пациентот треба да земе две филм-обложени таблети од 10 mg (вкупно 20 mg) или една филм-обложена таблета од 20 mg на ден.

Доза на одржување:

Препорачаната доза на одржување е 20 mg на ден.

Повозрасни пациенти:

Врз основа на клиничките студии, препорачана доза за пациентите над 65 години е 20 mg дневно (2 филм-обложени таблети од 10 mg или 1 филм-обложена таблета од 20 mg), како што е опишано погоре.



Нарушување на бубрежната функција:

Кај пациенти со лесно нарушена бубрежна функција (креатинин клиренс од 50-80 mL/min) не е потребно прилагодување на дозата. Кај пациенти со умерено нарушена бубрежна функција (креатинин клиренс од 30-49 mL/min), дневната доза треба да биде 10 mg дневно. Доколку добро се поднесува по најмалку 7 дена терапијата, дозата може да се зголеми до 20 mg/ден, во согласност со стандардната шема за титрација. Кај пациенти со тешко нарушена бубрежна функција (креатинин клиренс од 5-29 mL/min) дневната доза треба да биде 10 mg дневно.

Хепатални нарушување:

Кај пациенти со лесно или умерено нарушена хепатална функција (*Child-Pugh A* и *Child-Pugh B*) не е потребно прилагодување на дозирањето. Не се достапни податоци за употребата на мемантин кај пациенти со тешко хепатално оштетување. Не се препорачува употреба на Memalis кај пациенти со тешко хепатално оштетување.

Педијатриска популација

Нема достапни податоци.

Начин на администрација

Лекот Memalis треба да се земе еднаш дневно и треба да се зема секој ден во истото време. Филм-обложените таблети може да се земаат со или без храна.

4.3. Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во дел 6.1.

4.4. Посебни предупредувања мерки на претпазливост при употреба

Се препорачува претпазливост кај пациенти со епилепсија, со претходна историја на конвулзии и кај пациенти со предиспонирачки фактори за епилепсија.

Треба да се избегнува истовремена примена на антагонисти на N-метил-D-аспартат рецептора (NMDA), како што се амантадин, кетамин или декстрометорфан. Овие супстанции дејствуваат на истиот рецепторен 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 можат да ја зголемат pH-вредноста на урината (видете дел 5.2 „Елиминација“) и може да бараат внимателно следење на пациентот. Овие фактори вклучуваат драстични промени во начинот на исхрана, на пример, промена од храна која содржи месо на вегетаријанска исхрана, или голем внес на алкализирани желудечни пуфери. Исто така, pH на урината може да се зголеми 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 тоа, достапните податоци се ограничени и пациентите со овие состојби треба внимателно да се следат.

Лекот Memalis содржи лактоза. Пациентите кои имаат ретки наследни болести поврзани со нетолеранција на галактоза, тежок дефицит на лактаза или малапсорпција на глюкозо-галактоза, не треба да го користат овој лек.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

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

- Начинот на дејство наведува на тоа дека дејството на L-dopa, допаминергичните агонисти и на антихолинергичите може да се зголеми при истовремено лекување со NMDA-антагонистите. Дејствата од барбитуратите и невролептиците можат да се намалат. Истовремена употреба на мемантин со антиспазмодични лекови, дантролен и 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 (види исто така дел 4.4). Покрај тоа, постои еден изготвен извештај на случај за можен ризик и за комбинацијата на мемантин и фенитоин.
- Други лекови 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 зголемени 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 следење пријавени се изолирани случаи на зголемување на интернационалниот нормализиран сооднос (INR) кај пациенти кои истовремено се лекувани со варфарин. Иако не е утврдена каузална поврзаност, се советува внимателно следење на протробинското време или на INR кај пациенти кои истовремено примаат орални антикоагуланти.

Во еднодозни фармакокинетски испитувања кај млади, здрави лица не била забележана релевантна 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.

Мемантин не ги инхибира ензимите CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, монооксигенази кои содржат флавин, епоксидна хидролаза или сулфацијата во *in vitro* услови.

4.6. Плодност, бременост и доење

Бременост

Не постојат или има ограничена количина на податоци за употребата на мемантин кај бремени жени. Испитувањата на животни покажуваат потенцијал за редуцирање на интраутеринот 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 превид 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 на лекот 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, Memalis 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 мемантин и 1595 пациенти третирани со плацебо, севкупната фреквенција на јавување на несакани дејства со мемантин 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 мемантин 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

Наведените несакани дејства на лекот во табелата подолу се регистрирани во клиничките испитувања со мемантин и по неговото ставање во промет.

Несаканите дејства се наведени според органските системи и според зачестеност 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 ($< 1/10000$), непознато (честотата не може да биде пресметана од достапните податоци).

Во секоја група, по честота на појава, несаканите реакции се претставени по редослед на намалување на сериозноста.

Органски систем	Фреквенција	Несакана реакција
Инфекции и инфестации	помалку чести	Фунгални инфекции
Нарушување на имунолошкиот систем	чести	Пречувствителност на лекот
Психијатриски нарушувања	чести	Сомноленција
	помалку чести	Конфузија
	помалку чести	Халуцинации ¹
	непознато	Психотични реакции ²
Нарушување на нервниот систем	чести	Вртоглавица
	чести	Нарушување во рамнотежата
	помалку чести	Абнормално одење
	многу ретки	Конвулзии
Срцеви нарушување	помалку чести	Срцева инсуфициенција
Васкуларни нарушувања	чести	Хипертензија
	помалку чести	Венска тромбоза/ тромбоемболизам
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	чести	Диспнеа
Гастроинтестинални нарушувања	чести	Констипација
	помалку чести	Повраќање
	непознато	Панкреатитис ²
Хепатобилијарни нарушувања	чести	Зголемени вредности на функционалните хепатални тестови
	непознато	Хепатитис
Општи нарушување и реакции на местото на администрација	чести	Главоболка
	помалку чести	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, суицидни идеи и со суициди. Во постмаркетиншкиот период, овие случаи се пријавени кај пациенти третирани со мемантин.

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на

соодносот на ползата и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции 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 или дијареја или биле без симптоми. Во случаите на предозирање со доза под 140 mg, или со непозната доза, пациенти манифестирале симптоми од страна на централниот нервен систем (конфузија, сонливост, сомноленција, вертиго, агитација, агресија, халуцинации и нарушување на одот) и/или од страна на гастроинтестиналниот систем (повраќање и дијареја).

Во најекстремниот случај на предозирање, пациенти преживеале перорално внесување на вкупно 2000 mg мемантин со несакани дејства од страна на централниот нервен систем (кома во траење од 10 дена; подоцна и појава на диплопија и на агитација). Пациентот примил симптоматска терапија и плазмафореа. 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 халуцинции, 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. По потреба треба да се применат стандардни клинички процедури за отстранување на материјалот на активната супстанција, како што се гастрична лаважа, администрација на медицински јаглен (прекин на потенцијалната ентерохепатална рециркулација), закиселување на урината и форсирана диуреза.

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

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Психоаналептици; 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 зголемени 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 (MMSE (*mini mental state examination*), вкупна почетна вредност 3-14) вклучила вкупно 252 нехоспитализирани пациенти. Испитувањето покажало корисни дејства на мемантинот во споредба со плацебо по 6 месеци: CIBIC-plus (*clinician's interview based impression of change*): $p=0,025$; ADCS-ADLsev (*Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living*): $p=0,003$; SIB (*severe impairment battery*): $p=0,002$.

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. Кај пациентите кои примале мемантин се покажал значително подобар ефект во однос на плацебо-третираните пациенти во примарните параметри: ADAS-cog (*Alzheimer's disease assessment scale*) ($p=0,003$) и CIBIC-plus ($p=0,004$) во 24-тата недела од последните проследени набљудувања (*Last observation carried forward, 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 перспективно 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 полза на когнитивните, глобалните и на функционалните региони. Кога кај пациентите било утврдено истовремено влошување во сите три региони, резултатите покажале статистички значаен ефект на мемантинот во спречување на влошување 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 биорасположивост 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 μmol), 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-глудантан, изомерната мешавина на 4-и 6-хидрокси мемантин, и 1-нитрозо-3,5-диметил-адаматан. Ни еден од овие метаболити не покажува NMDA-антагонистична активност. *In vitro* не е откриен метаболизам кој ги катализира ензимите на цитохром P450.

Во едно испитување со употреба на перорално даден ^{14}C -memantin, просечно 84% од дозата е детектирана во тек на 20 дена, а повеќе од 99% е излачена 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 ml/min/1,73 m², а дел од вкупниот ренален клиренс се постигнува со тубуларна секреција.

Реналната елиминација исто така вклучува тубуларна реапсорпција, веројатно со посредство 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 10-40 mg.

Фармакокинетски/фармакодинамски однос:

При дозирање на мемантин од 20 mg на ден, концентрацијата во цереброспиналната течност одговара на k_i -вредноста (k_i = константа на инхибиција) на мемантинот, што изнесува 0,5 μmol во хуманиот фронтален кортекс.

5.3. Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Во краткотрајни испитувања на стаорци, мемантинот како и другите NMDA-антагонисти, предизвикува невронска вакуолизација и некроза (Olfen лезии) единствено по земање дози кои доведуваат до многу високи максимални концентрации во серумот. На вакуолизацијата и на некрозата им претходеа 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 белодробите макрофаги, поради акумулација на мемантин во лизозомите. Ова дејство е познато и за други активни супстанции со катјонски амфифилни особини. Дејството е запазено само при високи дози кај глодари. Клиничкото значење на овие наводи не е познато.

Испитувањето на мемантинот во стандардни проби не открило генотоксичност. Во испитувањата во тек на целиот животен век на глупци 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 врз плодноста. Кај стаорци било забележано намалување на развојот на плодот при нивоа на изложеност кои се идентични или незначително повисоки од хуманата изложеност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Metalis, 10 mg, филм-обложена таблета

Јадро на таблета:

Лактоза, монохидрат

Целулоза, микрокристална

Кросповидон тип Б

Силициум диоксид, колоиден, безводен

Магнезиум стеарат

Облога на таблета:

Хипромелоза 6сР

Титаниум диоксид (Е171)

Макрогол 400

Metalis, 20 mg, филм-обложена таблета

Јадро на таблета:

Лактоза, монохидрат

Целулоза, микрокристална

Кросповидон тип Б

Силициум диоксид, колоиден, безводен

Магнезиум стеарат

Облога на таблета:

Хипромелоза 6сР

Титаниум диоксид (Е171)

Железо(III)-оксид, црвен (Е172)

Макрогол 400



6.2. Инкопатибилности

Не е применливо.

6.3. Рок на употреба

3 години.

6.4. Начин на чување

Овој лек не бара посебни температурни услови за чување.

Чувајте ги блистерите во оригиналното пакување за да се заштитат од светлина.

6.5. Пакување

Внатрешното пакување е Al/PVC/PVDC блистер со 14 филм-обложени таблети. Надворешното пакување е картонска кутија која содржи 2 блистери со по 14 филм-обложени таблети (вкупно 28 филм-обложени таблети) и упатство за употреба на лекот.

6.6. Посебни мерки на претпазливост за отстранување на производот

Неискористениот лек или отпадниот материјал треба да се отстрани согласно со националните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ГООДВИЛЛ ПХАРМА ДОО за трговија, услуги, експорт-импорт Суботица-Претставништво Скопје, Бул. Партизански одреди бр. 62/2-25, 1000 Скопје, Р.С. Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Memalis / Мемалис, 10 mg, филм-обложена таблета:

Memalis / Мемалис, 20 mg, филм обложена таблета:

9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември, 2023 година



