

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

УМАНА/ИМАНА 5 mg филм-обложени таблети
УМАНА/ИМАНА 10 mg филм-обложени таблети
УМАНА/ИМАНА 15 mg филм-обложени таблети
УМАНА/ИМАНА 20 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ НА ЛЕКОТ

Имана 5 mg филм-обложени таблети

Една филм-обложена таблета содржи 5 mg мемантин хидрохлорид.

Имана 10 mg филм-обложени таблети

Една филм-обложена таблета содржи 10 mg мемантин хидрохлорид.

Имана 15 mg филм-обложени таблети

Една филм-обложена таблета содржи 15 mg мемантин хидрохлорид.

Имана 20 mg филм-обложени таблети

Една филм-обложена таблета содржи 20 mg мемантин хидрохлорид.

За целосен преглед на ексципиентите, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Филм-обложени таблети

Таблетите Имана од 5 mg се бели до белузлави биконвексни филм-обложени таблети со форма на капсула, со втисната ознака „5“ на едната страна и рамни на другата страна од таблетата.

Таблетите Имана од 10 mg се бели до белузлави, тркалезни филм-обложени таблети со втисната ознака „10“ на едната страна и со пресечна линија на другата страна од таблетата.

Таблетите Имана од 15 mg се жолти, тркалезни филм-обложени таблети со втисната ознака „15“ на едната страна и рамни на другата страна од таблетата.

Таблетите Имана од 20 mg се кафенорозови, тркалезни филм-обложени таблети со втисната ознака „20“ на едната страна и со пресечна линија на другата страна од таблетата.

Таблетите Имана од 10 mg и од 20 mg може да се делат на две еднакви дози.



[Handwritten signature]

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Терапија на возрасни пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова болест.

4.2 Дозирање и начин на примена

Терапијата треба да започне и да биде под контрола на доктор кој има искуство во поставување дијагноза и во лекување на Алцхајмеровата деменција.

Дозирање

Лекувањето треба да започне само ако постои старател кој редовно ќе го следи земањето на лекот од пациентот. Дијагнозата треба да се направи согласно со важечките препораки.

Толеранцијата и дозирањето на мемантин треба редовно да се преиспитуваат, по можност на секои три месеци од започнување на терапијата. Потоа редовно треба да се преиспитува и клиничката корист на мемантинот во однос на толеранцијата на терапијата од страна на пациентот, согласно со современите 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 терапијата треба да се размисли кога нема терапевтски ефект или ако пациентот не ја поднесува терапијата.

Возрасни

Титрација на дозата

Препорачаната почетна доза е 5 mg на ден, која постепено се зголемува во текот на првите 4 недели од терапијата, до постигнување на препорачаната доза на одржување на следниот начин:

1. недела (ден 1–7):

Пациентот треба да зема доза од 5 mg на ден во текот на 7 дена.

2. недела (ден 8–14):

Пациентот треба да зема доза од 10 mg на ден во текот на 7 дена.

3. недела (ден 15–21):

Пациентот треба да зема доза од 15 mg на ден во текот на 7 дена.

Од 4. недела (ден 22–28):

Пациентот треба да зема доза од 20 mg на ден во текот на 7 дена.

Максималната дневна доза е 20 mg.

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 на ден (земани во една доза) како што е опишано погоре.



Деца и адолесценти

Таблетите мемантин не се препорачуваат за употреба кај деца на возраст под 18 години, поради недостиг на податоци за безбедноста и за ефикасноста.

Ренална инсуфициенција

Кај пациенти со лесно нарушена бубрежна функција (креатинин на клиренс 50–80 ml/min) не е потребно приспособување на дозата.

Кај пациенти со умерено бубрежно оштетување (креатинин на клиренс 30–49 ml/min) дневната доза треба да биде 10 mg на ден. Ако пациентот ја толерира оваа доза и по најмалку 7 дена од терапијата, дозата може да се зголеми до 20 mg/ден по стандардната шема на титрација на дозата. Кај пациенти со сериозна бубрежна инсуфициенција (креатинин на клиренс 5–29 ml/min) дневната доза треба да биде 10 mg на ден.

Хепатална инсуфициенција

Кај пациенти со лесно до умерено хепатално оштетување (Child-Pugh A и Child-Pugh B) не е потребно приспособување на дозата. Нема податоци за употребата на мемантин кај пациенти со тешко хепатално оштетување.

Употребата на мемантин не се препорачува кај пациенти со тешко хепатално оштетување.

Начин на примена

Таблетите Имана треба да се земаат еднаш на ден преку уста и секогаш во исто време. Филм-обложените таблети може да се земаат со или без храна.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на мемантин или на која било состојка на лекот наведена во делот 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Претпазливост е потребна кај пациенти со епилепсија, со историја на конвулзии или кај пациенти со предиспозиција за епилепсија.

Треба да се избегнува истовремена примена на антагонисти на N-метил-D-аспартат (NMDA) како што се амантадин, кетамин или декстрометорфан. Овие супстанции дејствуваат на истиот рецепторски систем како и мемантинот, и затоа несаканите дејства (од страна на централниот нервен систем (ЦНС)) можат да бидат почести или понагласени (видете го делот 4.5).

Некои фактори кои може да ја зголемат рН-вредноста на урината (видете го делот 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 бубрежна тубуларна ацидоза (РТА) или при тешка инфекција на уринарниот тракт со Proteus-бактерии.

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



4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Поради фармаколошките дејства и поради механизмот на дејство на мемантинот, може да се појават следните интеракции:

Начинот на дејство наведува на тоа дека дејството на L-допа, на допаминергичните агонисти и на антихолинергиците може да се зголеми при истовремена примена на NMDA-антагонисти како што е мемантинот. Дејствата на барбитуратите и на невroleптиците може да се редуцираат. Истовремена употреба на мемантин со антиспазмодици, дантролен или со баклофен може да ги измени нивните дејства и може да е потребна корекција на дозата.

Истовремена (паралелна) употреба на мемантин и амантадин треба да се избегнува, поради ризикот од фармакотоксична психоза. И двете соединенија се хемиски поврзани NMDA-антагонисти. Истото може да важи и за кетамин и декстрометорфан (видете го делот 4.4). Постои еден објавен извештај за случај за можен ризик исто така за комбинацијата на мемантин и фенитоин.

Други лекови како што се циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, кинин и никотин, коишто го користат истиот ренален катјонски транспортен систем како и амантадинот, може исто така, веројатно, заемно да дејствуваат со мемантинот, доведувајќи до потенцијален ризик од покачени плазматски нивоа.

Може да се појави намалено серумско ниво на хидрохлортијазид (НСТ) кога мемантинот се дава истовремено со НСТ или со која било комбинација со НСТ.

Во постмаркетиншкото искуство пријавени се изолирани случаи на покачување на интернационалниот нормализиран однос (INR) кај пациенти кои паралелно се лекувани со варфарин. Иако не е утврден причински однос, се советува внимателно следење на протромбинското време или на INR кај пациентите кои истовремено примаат орални антикоагуланси.

Во фармакокинетски испитувања со примена на една доза кај млади здрави лица не била забележана релевантна интеракција на мемантинот со глибурид/метформин или со донепезил.

Во едно клиничко проучување кај млади здрави доброволци не било забележано релевантно дејство на мемантинот врз фармакокинетиката на галантаминот. Мемантинот не ги инхибира ензимите CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, монооксигеназа коишто содржат флавин, епоксид хидролаза или сулфатирање *in vitro*.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Нема достапни клинички податоци за употребата на мемантин за време на бременост. Испитувањата на животни покажуваат потенцијал за редуцирање на интраутериниот развој при нивоа на изложеност коишто се идентични или незначително повисоки од изложеноста кај луѓе (видете го делот 5.3). Потенцијалниот ризик за човекот не е познат. Мемантинот 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. Жени кои земаат мемантин не треба да дојат.

Плодност

Мемантинот нема штетно дејство врз плодноста и кај мажите и кај жените.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Умерена до тешка форма на Алцхајмерова болест обично предизвикува ослабување на способноста за ракување со моторни возила и ја ослабува способноста за користење машини. Покрај тоа, мемантинот може да ја промени реактивноста, така што амбулантните пациенти треба да се предупредат особено да внимаваат кога возат или кога ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил на мемантин

При клинички испитувања кај пациенти со лесна до тешка деменција, кои вклучувале 1784 пациенти кои примале мемантин и 1595 пациенти кои примале плацебо, севкупната стапка на инциденца на несакани дејства со мемантин не се разликувала од онаа забележана при употребата на плацебо; несаканите дејства биле обично благи до умерени по јачина. Најчесто пријавени несакани дејства со повисока инциденца на појавување во групата со мемантин отколку во групата со плацебо биле вртоглавица (6,3 % наспроти 5,6 %), главоболка (5,2 % наспроти 3,9 %), констипација (4,6 % наспроти 2,6 %), сомноленција (3,4 % наспроти 2,2 %) и хипертензија (4,1 % наспроти 2,8 %).

Табеларен приказ на несаканите дејства

Следните несакани дејства на лекот наведени во табелата подолу во текстот се забележани при клиничките испитувања со мемантин и во временскиот период по неговото пласирање на пазарот. Во секое групирање по фреквенција, несаканите дејства се прикажани по редослед на сериозност, од најголема до најмала.

Несаканите дејства се наведени подолу по органски системи и по фреквенција на појавување.

Фреквенцијата на појавување на несаканите дејства е дефинирана како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), многу ретки ($> 1/10000$) или со непозната фреквенција на појавување (не може да биде пресметана од достапните податоци).

| Органски систем | Фреквенција | Несакано дејство |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Инфекции и инфестации | помалку чести | габични инфекции |
| Нарушувања на имунолошкиот систем | чести | преосетливост |
| Психијатриски нарушувања | чести | сомноленција |
| | помалку чести | конфузија |
| | помалку чести | халуцинации |
| | со непозната фреквенција | психотички реакции ² |
| Нарушувања на нервниот систем | чести | нарушување на |

| | | |
|---|--|--|
| | чести помалку чести многу ретки | рамнотежата вртоглавица абнормален од конвулзии |
| Нарушувања на срцето | помалку чести | срцева слабост |
| Васкуларни нарушувања | чести помалку чести | хипертензија венска тромбоза/ тромбоемболија |
| Респираторни, градни и медијастинални нарушувања | чести | диспнеја |
| Гастроинтестинални нарушувања | чести помалку чести со непозната фреквенција | констипација повраќање панкреатитис ² |
| Хепатобилијарни нарушувања | чести со непозната фреквенција | покачено ниво на хепаталните ензими хепатитис |
| Општи нарушувања и состојби на местото на апликација | чести помалку чести | главоболка замор |

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

² Изолирани случаи пријавени во постмаркетиншкиот период на активната сустанција.

Алцхајмеровата болест била поврзана со депресија, размислување за самоубиство и со случаи на самоубиство. Во постмаркетиншкиот период овие случаи се пријавени кај пациенти третирано со мемантин.

4.9 Предозирање

Од клиничките испитувања и од постмаркетиншкото следење достапни се ограничени податоци за предозирање со мемантин.

Симптоми

Релативно високи дози (200 mg, односно и 105 mg дневно во тек на 3 дена) 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 покажале симптоми од страна на централниот нервен систем (збунетост, зашеметеност, сомноленција, вертиго, агитација, агресија, халуцинации, и нарушување на одот) и/или од страна на гастроинтестиналниот систем (повраќање и дијареја).

Во најтешкиот случај на предозирање, пациентот преживеал орално внесување на вкупно 2 000 mg мемантин со појава на несакани дејства од страна на централниот нервен систем (кома со времетраење од 10 дена; подоцна и појава на диплопија и на агитација). Пациентот примил симптоматска терапија и применета е плазмафереза. Пациентот закрепнал без трајни последици.

Во друг случај на тешко предозирање, пациентот исто така преживеал и закрепнал. Пациентот земал доза од 400 mg мемантин перорално. Се појавиле симптоми од страна на централниот нервен систем како немир, 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. Треба да се применат стандардните клинички процедури за отстранување на лекот како што се: гастрична лаважа, примена на медицински јаглен (прекин на потенцијална ентеро-хепатична рециркулација), ацидификација на урината, присилна диуреза.

Во случај на појава на знаци и симптоми на општа претерана стимулација на централниот нервен систем, треба да се земе предвид примена на соодветна симптоматска терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: други лекови за лекување деменција.

АТС: N 06 DX 01

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

Мемантинот е волтажно зависен некомпетитивен антагонист на NMDA со умерен афинитет за врзување со рецепторот. Тој ги менува ефектите на патолошки покачените тонични нивоа на глутамат коишто може да доведат до невронска дисфункција.

Клинички испитувања

Пивотална студија со примена на мемантин како монотерапија кај пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова болест (вкупен почетен MMSE со вредност 3 – 14) вклучила вкупно 252 амбулантни пациенти. Испитувањето покажало корисни дејства на мемантинот во споредба со плацебото по 6 месеци (анализа на следени случаи за CIBIC-plus: $p = 0,025$; ADCS-ADLsev: $p = 0,003$; SIB: $p = 0,002$).

Пивоталната студија со примена на мемантин како монотерапија кај пациенти со лесна до умерена форма на Алцхајмерова болест (вкупен почетен MMSE со вредност 10 – 22) вклучила вкупно 403 пациенти.

Пациентите кои примале мемантин покажале значително подобар ефект во однос на плацебо-групата во примарните параметри на следење: ADAS-cog ($p = 0,003$) и CIBIC-plus ($p = 0,004$) во 24-тата недела (LOCF). Во друго монотераписко испитување кај лесна до умерена форма на Алцхајмерова болест (вкупен почетен MMSE со вредност 11 – 23) биле вклучени вкупно 470 пациенти. Во проспективно дефинираната примарна анализа не била постигната статистичка значајност на следењето на примарниот параметар за ефикасност во 24-тата недела.

Метаанализа 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 значаен ефект на мемантинот во корист на когнитивните, глобалните и на функционалните подрачја. Кога кај пациентите било утврдено истовремено влошување во сите три подрачја, резултатите покажаа статистички значаен ефект 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

Мемантинот има апсолутна биорасположливост од приближно 100 %. T_{max} е помеѓу 3 и 8 часа. Храната нема влијание врз апсорпцијата на мемантинот.

Дистрибуција

Концентрацијата на мемантин во плазмата во состојба на рамнотежа, при дневни дози од 20 mg изнесува 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 добиен е просечен однос на концентрацијата во цереброспиналната течност и во серумот од 0,52. Волуменот на дистрибуција е околу 10 l/kg. Околу 45 % мемантин се врзува за плазматските протеини.

Биотрансформација

Кај човекот, околу 80 % од циркулирачкиот мемантин се наоѓа во основна форма. Главни метаболити кај човекот се N-3,5-диметил-глюдантан, изомерната мешавина на 4- и 6-хидроски-мемантин, и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамтан. Ни еден од овие метаболити не покажува NMDA-антагонистична активност. *In vitro* не е откриен метаболизам којшто го катализираат ензимите цитохром P 450. Во едно испитување со употреба на орално даден ^{14}C обележан мемантин, просечно 84 % од дозата била излачена во тек на 20 дена, а повеќе од 99 % од оваа количина била излачена преку бубрезите.

Елиминација

Мемантинот 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, и дел од вкупниот ренален клиренс се постигнува со тубуларна секреција. Процесите на кои мемантин подлегува во бубрезите вклучуваат и тубуларна реапсорпција, која веројатно ја посредуваат катјонски транспортни протеини. Брзината на елиминација на мемантинот преку бубрезите може да биде намалена за фактор 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 преоѓање 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.

Фармакокинетички/фармакодинамички однос

При доза 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 μ mol во човечкиот фронтален кортекс.



5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

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 претходеде атаксија и други предклинички знаци.

Клиничката значајност на овие наоди не е позната бидејќи овие ефекти не се забележани во долготрајни испитувања кај глодари и 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. Специфични 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. Овој ефект е познат и за други лекови со катјонски амфифилни особини. Може да постои поврзаност помеѓу оваа акумулација и вакуолизацијата во белите дробови. Ефектот е забележан само при високи дози кај глодари. Клиничкото значење на овие наоди не е познато.

Тестирањето 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 зајаци, дури и при токсични дози за женките не покажал несакани дејства на плодноста. Кај стаорци било забележано намалување на развојот на плодот при нивоа на изложеност кои се идентични или незначително повисоки од човечката изложеност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Таблетно јадро:

- силицифирана микрокристална целулоза;
- кроскармелоза натриум;
- талк;
- магнезиум стеарат.

Филм-обвивка:

- хипромелоза;
- макрогол 400;
- титан диоксид (E171);
- дополнително за таблетите од 15 mg – железо оксид жолт (E172);
- дополнително за таблетите од 20 mg – железо оксид црвен (E172).

6.2 Инкомпатибилности

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење

Две (2) години.



6.4 Посебни мерки на чување

Лекот да се чува на температура под 25 °C.

6.5 Изглед и содржина на амбалажата

Таблетите се спакувани во AL/PVC блистер, секој содржи по 7, 10 или по 14 таблети. Картонската кутија содржи 30 таблети (три блистери по 10 таблети) или 28 таблети (2 блистера по 14 таблети или 4 блистери по 7 таблети) и упатство за пациентот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Посебни мерки при употреба не се потребни.
Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12
1 000 Скопје, Република Македонија
тел.: +389 2 31 04 000
факс: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВАТА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември 2017 г.

