

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Memando – Мемандо 10 mg филм-обложени таблети
Memando – Мемандо 20 mg филм-обложени таблети -

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Мемандо филм-обложени таблети 10 mg

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

Екципиенс(и) со познато дејство:

Секоја филм-обложена таблета содржи 51,45 mg лактоза монохидрат.

Мемандо филм-обложени таблети 20 mg

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

Екципиенс(и) со познато дејство:

Секоја филм-обложена таблета содржи 102,90 mg лактоза монохидрат.

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Мемандо филм-обложени таблети 10 mg

Бели, овални, биконвексни филм-обложени таблети, обележани од едната страна со разделна линија (должина на таблетата: 12,2-12,9 mm, дебелина: 3,5-4,5 mm).
Таблетата може да се подели на две еднакви дози.

Мемандо филм-обложени таблети 20 mg

Бели, овални, биконвексни филм-обложени таблети (должина на таблетата: 15,7-16,4 mm, дебелина: 4,7-5,7 mm).

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

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

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Терапијата треба да се започне и да се следи од лекар кој има искуство во дијагностицирање и третман на Алцхајмерова деменција. Терапијата треба да се започне само ако постои некој кој ќе се грижи за пациентот и кој редовно ќе надгледува дали пациентот го земаат лекот. Дијагнозата треба да се направи во согласност со актуелните клинички водичи. Подносливоста и дозирањето на мемантин треба редовно да се преиспитуваат, особено во периодот од 3



месеци по почетокот на терапијата. Потоа, се препорачува редовно преиспитување на клиничката корист од мемантин и подносливоста на терапијата во согласност со актуелните клинички водичи. Терапијата на одржување може да се продолжи се додека постои корист и пациентот добро го поднесува третманот со мемантин. Прекин на терапијата со мемантин треба да се земе во предвид кога повеќе нема дејство или кога пациентот не ја поднесува терапијата.

Мемандо се администрира еднаш дневно и треба да се зема секој ден во истото време. Филм-обложените таблети можат да се земаат независно од храната.

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 по следната шема на дозирање:

1-ва недела (ден 1 - 7):

Пациентот треба да зема половина филм-обложена таблета од 10 mg (доза од 5 mg) дневно во тек на 7 дена.

2-ра недела (ден 8 - 14):

Пациентот треба да зема 1 филм-обложена таблета од 10 mg (доза од 10 mg) дневно во тек на 7 дена.

3-та недела (ден 15 - 21):

Пациентот треба да зема 1 и пол филм-обложена таблета од 10 mg (доза од 15 mg) дневно во тек на 7 дена.

Од 4-та недела па натаму:

Пациентот треба да зема 2 филм-обложени таблети од 10 mg (доза од 20 mg) или 1 филм-обложена таблета од 20 mg дневно.

Доза на одржување

Препорачана доза на одржување е 20 mg дневно.

Постари 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 еднаш дневно) како што е опишано погоре.

Педијатриска популација:

Не се препорачува употреба на Мемандо кај деца до 18 години поради недостаток на податоци за безбедноста и ефикасноста.

Пациенти со ренални нарушувања:

Кај пациентите со слабо нарушена ренална функција (креатинин клиренс 50 – 80 ml/min) не е потребно прилагодување на дозата. Кај пациентите со умерено нарушена ренална функција (креатинин клиренс 30 - 49 ml/min) се препорачува доза од 10 mg дневно. Доколку добро се поднесува, по најмалку 7 дена од третманот дозата може да се зголеми до 20 mg дневно во согласност со стандардната шема за титрација. Кај пациентите со тешки ренални нарушувања (креатинин клиренс 5 - 29 ml/min), се препорачува доза од 10 mg дневно.

Пациенти со хепатални нарушувања:

Кај пациентите со слаба до 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 тешки хепатални заболувања. Не се препорачува администрација на Мемандо кај пациенти со тешки хепатални заболувања.



4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од еципиенсите наведени во точка 6.1.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Се препорачува претпазливост кај пациентите со епилепсија, претходна историја на конвулзии или кај пациентите со предиспонирачки фактори за епилепсија.

Треба да се избегнува истовремена употреба на N-метил-D-аспартат (NMDA) антагонисти како амантадин, кетамин или декстрометорфан. Овие супстанции дејствуваат на истиот рецепторен систем како мемантинот и според тоа може да се очекуваат почести или поизразени несакани дејства (претежно поврзани со централниот нервен систем (ЦНС)), погледнете и во точка 4.5.

Како резултат на некои фактори кои можат да ја покачат рН на урината (погледнете во точка 5.2 “Елиминација”), може да има потреба од внимателно следење на пациентот. Овие фактори вклучуваат: драстични промени во исхраната, на пример промена од храна која содржи месо на вегетаријанска исхрана или масовен внес на алкализирачки гастрични пуфери. Исто така, рН на урината може да се зголеми и при состојби на ренална тубуларна ацидоза (RTA) или тешки инфекции на уринарниот тракт со бактерии од родот *Proteus*

При повеќето клинички испитувања, беа исклучени пациентите со скорешен миокарден инфаркт, некомпензирана конгестивна срцева слабост (NYHA III-IV) или неконтролирана хипертензија. Како последица на тоа, достапни се само ограничени податоци и потребно е внимателно следење на пациентите со вакви состојби.

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни заболувања како интолеранција на галактоза, Ларр лактаза дефициенција или глюкозо-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

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

- Начинот на дејство укажува на тоа дека ефектите од L-дopa, допаминергичните агонисти и антихолинергиците може да се зголемат при истовремена терапија со NMDA-антагонисти како што е мемантинот. Дејствата од барбитуратите и невротропите можат да се намалат. При истовремена администрација на мемантин со антиспазмолитични лекови, дантролен или баклофен, можат да се променат нивните дејства и да има потреба од прилагодување на дозирањето.
- Треба да се избегнува истовремена употреба на мемантин и амантадин поради ризикот за фармакотоксична психоза. Двете соединенија се хемиски поврзани NMDA-антагонисти. Истото може да важи и за кетаминот и декстрометорфанот (погледнете и во точка 4.4). Постои еден објавен извештај на случај за можен ризик и за комбинацијата од мемантин и фенитоин.
- Други активни супстанции како што се циметидин, ранитидин, прокаинамид, кинидин, кинин и никотин кои го користат истиот ренален систем за пренос на катјони како и амантадинот исто така можно е да имаат интеракции со мемантинот што води до можен ризик за зголемено ниво во плазмата.
- Кога мемантинот се администрира истовремено со НСТ или било која комбинација со НСТ, постои можност за намалување на нивото на хидрохлортиазид (НСТ) во серумот.
- При пост-маркетиншкото искуство, беа забележани поединечни случаи на зголемувања на интернационалниот нормализиран однос (INR) кај пациенти кои беа истовремено



третираны со варфарин. Иако не беше утврдена причинска поврзаност, кај пациентите кои се на истовремена терапија со перорални антикоагуланси се препорачува внимателно следење на протромбинското време или на INR.

При фармакокинетските (ПК) студии со еднократна доза кај млади здрави лица, не беа забележани значајни интеракции на мемантинот со глибурид/метформин или донепезил.

При клиничката студија кај млади здрави лица, не беа забележани значајни дејства на мемантин врз фармакокинетиката на галантамин.

Мемантинот *in vitro* не ги инхибираше CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, монооксигенази кои содржат флавин, епоксид хидролаза или сулфацијата.

4.6 Бременост и доење

Бременост

Не се достапни клинички податоци за употреба на мемантин за време на бременост. Студиите со животни укажуваат на можност за намалување на интраутериниот раст при ниво на изложување, резултатите се идентични или благо повисоки при изложеноста кај луѓето (погледнете во точка 5.3). Не е познат потенцијалниот ризик за луѓето. Не се препорачува употреба на мемантин за време на бременост, освен кога е навистина неопходно.

Доење

Не е познато дали мемантинот се излачува во мајчиното млеко кај луѓето, но земајќи ја во предвид липофилноста на супстанцијата ова веројатно се случува. Жените кои се на терапија со мемантин не треба да дојат.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Умерената до тешка форма на Алцхајмеровата болест вообичаено предизвикува нарушување на способноста за возење и ракување со машини. Исто така, Мемандо има слабо до умерено влијание врз способноста за возење и ракување со машини, па затоа пациентите кои не се во болничко лекување треба да се предупредат дека треба посебно да внимаваат.

4.8 Несакани дејства

Збир на безбедносниот профил

При клиничките испитувања кај слаба до тешка деменција во која беа вклучени 1,784 пациенти третираны со мемантин и 1,595 пациенти плацебо третираны, беше утврдено дека вкупната инциденца на несакани дејства со мемантин не се разликува од онаа кај плацебо третираны; несаканите реакции вообичаено беа слаби до умерени. Најчести несакани дејства со повисока инциденца во групата на мемантин во однос на плацебо групата беа: зашметеност (6,3% наспроти 5,6%, соодветно), главоболка (5,2% наспроти 3,9%), констипација (4,6% наспроти 2,6%), поспаност (3,4% наспроти 2,2%) и хипертензија (4,1% наспроти 2,8%).

Табеларен приказ на несакани дејства

Следните несакани дејства кои се наведени во табелата беа регистрирани при клиничките студии со мемантин и по неговото ставање во промет. Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Несаканите дејства се поделени по групи на системи од органи по следната класификација: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), многу ретки ($< 1/10,000$), непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).



	Чести	Помалку чести	Многу ретки	Непознати
Инфекции и инфестации		фунгални инфекции		
Нарушувања на имунолошкиот систем	хиперсензитивност на лекот			
Психијатриски нарушувања	поспаност	конфузија, халуцинации ¹		психотски реакции ²
Нарушувања на нервниот систем	зашеметеност нарушувања во рамнотежата	неправилен од	напади	
Кардијални нарушувања		срцева слабост		
Васкуларни нарушувања	хипертензија	венска тромбоза/ тромбоемболија		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	диспнеа			
Гастроинтестинални нарушувања	констипација	повраќање		панкреатитис ²
Хепатобилијарни нарушувања	покачени тестови на хепаталната функција			хепатитис
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	главоболка	замор		

¹ Халуцинации претежно беа забележани кај пациентите со тешка Алцхајмерова болест.

² Поединечни случаи забележани при пост-маркетиншкото искуство.

Алцхајмеровата болест беше поврзана со депресија, суицидни идеи и обид за самоубиство. Во пост-маркетиншкото искуство, овие настани беа забележани кај пациентите третирани со мемантин.

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 студии и пост-маркетиншкото искуство достапни се само ограничени податоци за предозирање.

Симптоми

Релативно високите прекумерни дози (200 mg и 105 mg дневно во период од 3 дена, соодветно) беа поврзани само со симптоми на замор, слабост и/или дијареа или пак без симптоми. Во случаите на предозирање со дози помали од 140 mg или со непозната доза, кај пациентите беа забележани симптоми на централниот нервен систем (конфузија, преголема поспаност, поспаност, вртоглавица, агитација, агресија, халуцинација и нарушувања во одет) и/или од гастроинтестинално потекло (повраќање и дијареа).

Во најекстремниот случај на предозирање, пациентот преживеа перорално земање на вкупно 2000 mg мемантин со дејства врз централниот нервен систем (кома 10 дена, а подоцна



диплопија и агитација). Пациентот примил симптоматска терапија и плазмафереза. Пациентот се опорави без трајни последици.

Во друг случај на големо предозирање, пациентот исто така преживеа и се опорави. Пациентот земал 400 mg мемантин перорално и кај него беа забележани симптоми на централниот нервен систем како што се немир, психоза, визуелни халуцинации, проконвулзивност, поспаност, ступор и губење на свеста.

Третман

Доколку дојде до предозирање, се препорачува симптоматски третман. Не постои специфичен антидот за интоксикација или предозирање. По потреба, се употребуваат стандардните клинички постапки за отстранување на активната супстанција, како што се гастрична лаважа, медицински јаглен (прекин на потенцијалната ентерохепатална рециркулација), ацидификација на урината и присилна диуреза.

Доколку се појават знаци и симптоми на прекумерна стимулација на централниот нервен систем (ЦНС), треба да се превземе внимателен симптоматски клинички третман.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Други антидементии, АТС код: N06DX01

Механизам на дејство

Постојат се повеќе докази дека неправилното функционирање на глутаматергичната невротрансмисија, особено на NMDA-рецепторите, придонесува и за манифестирање на симптомите и за прогресија на болеста во невродегенеративна деменција.

Мемантинот е волтажно зависен, некомпетитивен NMDA-рецепторен антагонист со умерен афинитет. Го модулира дејството на патолошки покаченото тонично ниво на глутаматот кое може да доведе до дисфункција на невроните.

Клиничка ефикасност и безбедност

Во пивот студијата примонотерапија кај популација на пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова болест (вкупни резултати од mini mental state examination (MMSE) на почетокот од 3 - 14) беа вклучени вкупно 252 нехоспитализирани пациенти. Во студијата беа утврдени корисни дејства од терапијата со мемантин во споредба со плацебо после 6 месеци (забележани анализи на случај за clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; severe impairment battery (SIB): $p=0,002$).

Во пивот студија примонотерапија со мемантин за терапија на слаба до умерена Алцхајмерова болест (вкупни резултати од MMSE на почетокот 10 - 22) беа вклучени 403 пациенти. Кај пациентите третирани со мемантин беше утврдено статистички подобро дејство отколку кај оние плацебо третирани на примарните мерни точки: скала за проценка на Алцхајмеровата болест (ADAS-cog) ($p=0,003$) и CIBIC-plus ($p=0,004$) на 24-та недела (last observation carried forward (LOCF)). При друга студија со монотерапија кај блага до умерена Алцхајмерова болест беа рандомизирани вкупно 470 пациенти (вкупни резултати од MMSE на почетокот 11 - 23). Во проспективно дефинираната примарна анализа, не беше постигната статистичка сигнификантност на примарната мерна точка за ефикасност на 24-та недела.

Мета-анализата на пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова болест (MMSE вкупни резултати < 20) од шест фаза III, плацебо контролирани, 6-месечни студии (вклучувајќи студии со монотерапија и студии со пациенти на стабилна доза на ацетилхолинестеразни инхибитори), покажа дека постои статистички сигнификантно дејство во полза на терапијата со мемантин во



однос на когнитивните, глобалните и функционалните домени. Кога кај пациентите беше утврдено истовремено влошување во сите три домени, резултатите покажаа статистички сигнификантно дејство на мемантин во превенција на влошувањето, затоа што влошување во сите три домени беше забележано кај два пати повеќе пациенти плацебо третирани во споредба со оние третирани со мемантин (21% наспроти 11%, $p < 0,0001$).

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Мемантинот има апсолутна биорасположивост од приближно 100%. T_{max} изнесува помеѓу 3 и 8 часа. Не постои индикација дека храната влијае врз апсорпцијата на мемантинот.

Дистрибуција

Дневните дози од 20 mg водат до рамнотежни (steady-state) концентрации на мемантинот во плазмата во опсег од 70 до 150 ng/ml (0,5 – 1 μmol) со големи интериндивидуални варијации. При администрација на дневни дози од 5 до 30 mg, беше измерен просечен однос помеѓу цереброспиналната течност (CSF)/серумот од 0,52. Волуменот на дистрибуција изнесува приближно 10 l/kg. Приближно 45% од мемантинот се врзува за плазма протеините.

Биотрансформација

Кај мажите, приближно 80% од материјалот поврзан со мемантин кој се наоѓа во циркулацијата е присутен во непроменета форма. Главни метаболити кај луѓето се N-3,5-диметил-грудантан, изомерната смеса од 4- и 6-хидрокси-мемантин и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамтан. Ниту еден од овие метаболити нема NMDA антагонистичко дејство. Не беше забележан цитохром P 450 катализиран метаболизам *in vitro*. При една студија со перорално администриран ^{14}C -мемантин, просечно 84% од дозата беше пронајдена во тек на 20 дена, при што повеќе од 99% се излучуваше ренално.

Елиминација

Мемантинот се елиминира на моноксиденцијален начин со краен $t_{1/2}$ од 60 до 100 часа. Кај волонтери со нормална бубрежна функција, вкупниот клиренс (Cl_{tot}) изнесува до 170 ml/min/1,73 m^2 и дел од вкупниот ренален клиренс се постигнува по пат на тубуларна секреција.

Реналната елиминација вклучува и тубуларна реапсорпција, веројатно посредувана од катјонски транспортни протеини. Стапката на бубрежна елиминација на мемантинот под услови на алкална урина може да се намали за фактор од 7 до 9 (погледнете во точка 4.4). Алкализацијата на урина може да се случи како резултат на големи промени во исхраната, на пример промена од храна која содржи месо на вегетаријанска исхрана или поголем внес на алкализирачки гастрични пуфери.

Линеарност

Студиите кај волонтери покажаа линеарна фармакокинетика во дозниот опсег од 10 до 40 mg.

Фармакокинетски/фармакодинамски однос

При доза на мемантин од 20 mg дневно, CSF нивоата одговараат на k_i -вредноста (k_i = константа на инхибиција) на мемантин, што е 0,5 μmol во човековиот фронтален кортекс.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

При краткотрајните студии кај стаорци, беше утврдено дека мемантинот како и другите NMDA антагонисти предизвикува невронска вакуолизација и некроза (Olney лезии) само после употреба на дози кои водат до многу високи максимални серумски концентрации. На вакуолизацијата и некрозата им претходеше атаксија и други предклинички знаци. Не е познато клиничкото значење на овие наоди, затоа што овие дејства не беа забележани ниту при долготрајните студии кај глодарите, ниту кај групата во која не беа вклучени глодари.



Окуларни промени беа повремено забележани при студиите за токсичност при повторена доза кај стаорците и кучињата, но не и кај мајмуните. Посебните офталмоскопски испитувања при клиничките студии со мемантин не утврдија некои окуларни промени.

Кај глодари беше забележана фосфолипидоза во пулмоналните макрофаги поради акумулација на мемантин во лизозомите. Ова дејство е познато и кај други активни супстанции со катјонски амфифилни својства. Можна е поврзаност помеѓу оваа акумулација и вакуолизацијата забележана во белите дробови. Ова дејство беше забележано само при високи дози кај глодарите. Клиничкото значење на овие наоди не е познато.

Не беше забележана генотоксичност по испитувањето на мемантинот во стандардните анализи. Нема докази за канцерогеност во доживотните студии кај глумците и стаорците. Мемантинот немаше тератогено дејство кај стаорците и зајациите, дури ни при токсични дози за мајката и не беа забележани несакани дејства на мемантинот врз плодноста. Кај стаорците, беше забележано намалување на феталниот раст при ниво на изложување кое е исто или благо повисоко од она кај луѓето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат
микрочестална целулоза Е460
безводна колоидна силика
талк Е553b
магнезиум стеарат Е572

Филм обвивка на таблетата:

метакрилна киселина-етил акрилат кополимер (1:1)
натриум лаурилсулфат
полисорбат 80
талк Е553b
триацетин
симетикон емулзија (содржи диметикон, колоидна хидрирана силика, макрогол стеарил етер, водород пероксид, сорбинска киселина, вода)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

Нема посебни услови на чување.

6.5 Пакување

Блистер (PVC/PVDC-А1 фолија): 28 филм-обложени таблети во картонска кутија.

6.6 Упатство за употреба



Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република
Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 03.10.2014

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ 18.3.2019

