

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Memantin PharmaS 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg memantinklorida

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Memantin PharmaS 10 mg filmom obložena tableta je bijela do gotovo bijela, bikonveksna filmom obložena tableta u obliku kapsule, duljine 11,9 +/-0,20mm i širine 5,30 +/-0,20mm, s ugraviranim oznakama „M“ i „10“ s obje strane ureza na jednoj strani tablete, te s urezom na drugoj strani tablete. Urez služi za lomljenje tablete na dvije jednake polovice u svrhu davanja polovične doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Memantin PharmaS namijenjen je liječenju bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik iskusan u dijagnostici i liječenju Alzheimerove demencije. Liječenje treba započeti samo ako postoji njegovatelj koji će redovito pratiti kako bolesnik uzima lijek. Dijagnozu valja postaviti u skladu s važećim smjernicama.

Podnošljivost i doziranje memantina treba redovito ponovno procjenjivati, po mogućnosti unutar tri mjeseca od početka liječenja. Nakon toga, klinička korist memantina i podnošljivost liječenja trebaju biti redovito ponovno procjenjivane u skladu s kliničkim smjernicama.

Terapija održavanja može se nastaviti toliko dugo dok je terapijska korist povoljna, i dok bolesnik dobro podnosi liječenje memantinom. Kada više ne postoji dokaz terapijskog učinka ili ako bolesnik ne podnosi liječenje, treba razmotriti prekid liječenja memantinom.

Odrasli

Titriranje doze

Najveća dnevna doza je 20 mg na dan. Da bi se smanjio rizik od nuspojava, doza održavanja postiže se povećavanjem doze za po 5 mg na tjedan tijekom prva tri tjedna, kako slijedi.

1. tjedan (1.-7. dan):

Bolesnik treba uzimati polovicu filmom obložene tablete od 10 mg (5 mg) jedanput dnevno tijekom 7 dana.

2. tjedan (8.-14. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu filmom obloženu tabletu od 10 mg (10 mg) jedanput dnevno tijekom 7 dana.

3. tjedan (15.-21. dan):

Bolesnik treba uzimati jednu i pol filmom obloženu tabletu od 10 mg (15 mg) jedanput dnevno tijekom 7 dana.

Od 4. tjedna nadalje:

Bolesnik treba uzimati dvije filmom obložene tablete od 10 mg (20 mg) jedanput dnevno.

Doza održavanja

Preporučena doza održavanja je 20 mg dnevno.

Starije osobe

Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja, preporučena doza za bolesnike starije od 65 godina je 20 mg na dan (dvije filmom obložene tablete od 10 mg jednom dnevno), kao što je gore opisano.

Pedijatrijska populacija

Memantin se ne preporučuje djeci mlađoj od 18 godina zbog nedostatka podataka o neškodljivosti i učinkovitosti.

Oštećena funkcija bubrega

Bolesnicima s blago oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 50 – 80 ml/min) dozu ne treba prilagođavati. U bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 30 - 49 ml/min) dnevna doza treba biti 10 mg na dan. Ako se lijek dobro podnosi tijekom razdoblja liječenja od najmanje 7 dana, doza se može povećati do 20 mg/dan prema standardnoj shemi titracije. Kod bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 5 – 29 ml/min) dnevna doza treba biti 10 mg na dan.

Oštećena funkcija jetre

Bolesnicima s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh A i Child-Pugh B) dozu ne treba prilagođavati. Nema podataka o primjeni memantina u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre. Ne preporučuje se primjena memantina u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Način primjene

Memantin PharmaS treba primjenjivati jedanput dnevno i potrebno ga je uzimati svaki dan u isto vrijeme. Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se oprez u bolesnika s epilepsijom, konvulzijama u anamnezi te u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za epilepsiju.

Valja izbjegavati istodobnu primjenu s antagonistima N-metil-D-aspartata (NMDA) poput amantadina, ketamina i dekstrometorfana. Ti spojevi djeluju na isti receptorski sustav kao i memantin te stoga nuspojave (uglavnom one povezane s CNS-om) mogu biti učestalije i jače izražene (vidjeti također dio 4.5).

Primjena nekih čimbenika koji mogu povisiti pH urina (vidjeti dio 5.2. Eliminacija) zahtijeva pažljivo praćenje bolesnika. Među te se čimbenike ubrajaju drastične promjene prehrane, npr. prijelaz s mesne na vegetarijansku prehranu, te unos velikih količina želučanih pufera za alkalizaciju. Uz to, pH urina mogu pojačati stanja renalne tubularne acidoze (RTA), kao i teške infekcije mokraćnog sustava bakterijama roda *Proteus*.

U većinu ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s nedavnim infarktom miokarda, nekompensiranim zatajenjem srca (NYHA III-IV), ni bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom. Zbog toga su dostupni samo ograničeni podaci, te bolesnike s tim stanjima treba pažljivo pratiti.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog farmakoloških učinaka i mehanizma djelovanja memantina, moguće su sljedeće interakcije.

- Način djelovanja L-dopa, dopaminergičnih antagonista i antikolinergika upućuje na mogućnost da se pojačaju njihovi učinci pri istodobnoj primjeni s NMDA antagonistima poput memantina. Učinci barbiturata i neuroleptika mogu oslabiti. Pri istodobnoj primjeni memantina sa spazmoliticima, dantrolenom ili baklofenom mogu se promijeniti njihovi učinci te se može pokazati potrebnim prilagoditi dozu.
- Zbog rizika od farmakotoksične psihoze, valja izbjegavati istodobnu primjenu memantina s amantadinom. Oba su spoja kemijski pripadaju NMDA antagonistima. Jednako bi moglo vrijediti i za ketamin i dekstrometorfan (vidjeti također dio 4.4). Objavljen je i jedan prikaz slučaja o mogućem riziku od kombinacije memantina i fenitoina.
- Drugi lijekovi, kao što su cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin i nikotin, koji se prenose istim bubrežnim sustavom prijenosa kationa kao i amantadin, također bi mogli stupati u interakcije s memantinom i dovesti do potencijalnog rizika povišenja njegove koncentracije u plazmi.
- Kada se memantin daje istodobno s hidroklorotiazidom (HCT) ili bilo kojom kombinacijom koja uključuje HCT, postoji mogućnost da se smanji serumska razina HCT-a.
- Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je izoliranih prijava porasta međunarodno ujednačenog omjera (INR-a) u bolesnika koji su istodobno uzimali varfarin. Premda nije dokazana uzročna povezanost, preporučuje se pažljivo praćenje protrombinskog vremena ili INR-a u bolesnika koji istodobno uzimaju peroralne antikoagulanse.

U ispitivanjima farmakokinetike jednokratnih doza, u mladih zdravih ispitanika nije uočena relevantna interakcija memantina s gliburidom/metforminom ni s donepezilom.

U kliničkom ispitivanju kod mladih zdravih dragovoljaca nije uočen relevantan učinak memantina na farmakokinetiku galantamina.

Memantin ne inhibira CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin monooksigenazu, epoksid hidrolazu ni sulfataciju *in vitro*.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti memantinu u trudnoći ili su podaci o primjeni memantina u trudnica ograničeni. Ispitivanja u životinja pokazuju sposobnost usporavanja intrauterinog rasta pri razinama izloženosti jednakima ili malo većima od izloženosti u ljudi (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik kod ljudi nije poznat. Memantin se ne smije davati u trudnoći, osim ako je to neophodno.

Dojenje

Ne zna se izlučuje li se memantin u majčino mlijeko, no imajući u vidu lipofilnost te tvari, vjerojatno se izlučuje. Žene koje uzimaju memantin ne smiju dojiti.

Plodnost

Nuspojave memantina vezane za plodnost muškaraca ili žena nisu bile opažene.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Umjerena do teška Alzheimerova bolest obično umanjuje sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Nadalje, memantin može promijeniti sposobnost reagiranja, tako da bolesnike valja upozoriti da budu posebno oprezni pri upravljanju vozilima i strojevima.

4.8. Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima blage do teške demencije, koja su obuhvatila 1784 bolesnika liječenih memantinom te 1595 bolesnika koji su uzimali placebo, ukupna učestalost nuspojava pri uzimanju memantina nije se razlikovala od one pri uzimanju placeba; nuspojave su obično bile blage do umjerene težine. Najčešće nuspojave, čija je učestalost u skupini koja je uzimala memantin bila veća od one u skupini koja je uzimala placebo, bile su omaglica (6,3 % vs. 5,6 %), glavobolja (5,2 % vs. 3,9 %), zatvor (4,6 % vs. 2,6 %), somnolencija (3,4 % vs. 2,2 %) i hipertenzija (4,1 % vs. 2,8 %).

U tablici niže navedeni su podaci o nuspojavama prikupljeni u kliničkim ispitivanjima memantina i nakon stavljanja lijeka u promet. Unutar pojedine skupine učestalosti, nuspojave su poredane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i prema učestalosti razvrstane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Manje često	Gljivične infekcije
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Preosjetljivost na lijek
Psihijatrijski poremećaji	Često	Somnolencija
	Manje često	Konfuzija, Halucinacije ¹
	Nepoznato	Psihotične reakcije ²
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica, Poremećaji ravnoteže
	Manje često	Nenormalan hod
	Vrlo rijetko	Napadaji
Srčani poremećaji	Manje često	Zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	Često	Hipertenzija
	Manje često	Venska tromboza/tromboembolija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Često	Konstipacija
	Manje često	Povraćanje
	Nepoznato	Pankreatitis ²
Poremećaji jetre i žuči	Često	Povišeni rezultat testa jetrene funkcije
	Nepoznato	Hepatitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene lijeka	Često	Glavobolja
	Manje često	Umor

¹ Halucinacije su uglavnom uočene u bolesnika s teškom Alzheimerovom bolešću.

² Izolirani slučajevi prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet.

Alzheimerova je bolest povezana s depresijom, suicidalnim mislima i suicidom. Nakon stavljanja lijeka u promet ti su događaji prijavljivani u bolesnika liječenih memantinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva dostupno je samo ograničeno iskustvo u vezi s predoziranjem.

Simptomi

Razmjerno jako predoziranje (200 mg, odnosno 105 mg/dan tijekom tri dana) bilo je povezano ili samo sa simptomima umora i slabosti i/ili s proljevom, ili simptoma uopće nije bilo. U slučajevima predoziranja dozom manjom od 140 mg ili nepoznatom dozom, u bolesnika su uočeni simptomi povezani sa središnjim živčanim sustavom (konfuzija, sanjivost, somnolencija, vrtoglavica, agitacija, agresija, halucinacije i poremećaj hoda) i/ili simptomi gastrointestinalnog podrijetla (povraćanje i proljev).

U najekstremnijem slučaju predoziranja, bolesnik je preživio unos ukupno 2000 mg memantina, uz učinke na središnji živčani sustav (koma tijekom 10 dana, kasnije diplopija i agitacija). Kod bolesnika su provedeni simptomatsko liječenje i plazmafereza. Bolesnik se oporavio bez trajnih posljedica.

U drugom slučaju jakog predoziranja bolesnik je također preživio i oporavio se. Uzeo je 400 mg memantina peroralno. Javili su se simptomi povezani sa središnjim živčanim sustavom, tj. nemir, psihoza, vizualne halucinacije, prokonvulzivnost, somnolencija, stupor i nesvjestica.

Liječenje

U slučaju predoziranja liječenje treba biti simptomatsko. Nema specifičnog antidota ni za intoksikaciju ni za predoziranje. Treba primijeniti standardne kliničke postupke za uklanjanje lijeka, npr. ispiranje želuca, aktivni ugljen (prekid moguće enterohepatične recirkulacije), zakiseljavanje urina i forsiranu diurezu, bude li prikladno.

U slučaju znakova i simptoma opće pretjerane stimulacije CNS-a valja pažljivo razmotriti simptomatsko kliničko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici; Lijekovi protiv demencije; Ostali lijekovi protiv demencije

ATK oznaka: N06DX01

Sve je više dokaza da slabljenje funkcije glutamatergične neurotransmisije, napose one posredovane NMDA receptorima, doprinosi izražavanju simptoma i napredovanju neurodegenerativne demencije.

Memantin je o voltaži ovisan, umjerenoga afiniteta, nekompetitivni inhibitor NMDA receptora. Modulira učinke patološki povišenih toničkih razina glutamata, koje mogu izazvati disfunkciju neurona.

Klinička ispitivanja

Pivotalno ispitivanje monoterapije u populaciji bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (početne vrijednosti MMSE (test određivanja mentalnog statusa) bile su 3-14) obuhvatilo je ukupno 252 ambulantna bolesnika.

U 6. mjesecu ispitivanja pokazani su povoljni učinci liječenja memantinom u usporedbi s placebom (analiza opaženih slučajeva za promjene bazirane na dojmu kliničara nakon intervjua (CIBIC-plus): $p=0,025$; kooperativno ispitivanje Alzheimerove bolesti – aktivnosti svakodnevnog života (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; skup znakova teške onesposobljenosti (SIB): $p=0,002$).

Pivotalno ispitivanje memantina kao monoterapije u liječenju blage do umjerene Alzheimerove bolesti (početne vrijednosti ukupnog MMSE bile su 10 do 22) obuhvatilo je 403 bolesnika. Kod bolesnika koji su primali memantin uočen je statistički značajno bolji učinak nego kod onih koji su primali placebo u pogledu primarnih ishoda: skala procjene Alzheimerove bolesti (ADAS-cog) ($p=0,003$) i CIBIC-plus ($p=0,004$) nakon 24 tjedna liječenja (LOCF). U još jedno ispitivanje monoterapije kod bolesnika s blagom do umjerenom Alzheimerovom bolešću randomizirano je ukupno 470 bolesnika (početne vrijednosti ukupnog MMSE 11-23). Prospektivno definiranom primarnom analizom nije postignuta statistička značajnost primarnih ishoda djelotvornosti u 24. tjednu.

Meta-analiza bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (ukupni MMSE skor < 20) uključenih u šest placebo nadziranih ispitivanja III. faze u trajanju od 6 mjeseci (uključujući ispitivanja monoterapije i ispitivanja kod bolesnika na stabilnoj dozi inhibitora kolinesteraze) pokazala je statistički značajnu razliku u korist liječenja memantinom u kognitivnoj, globalnoj i funkcijskoj domeni. Kada su bolesnici razvrstani prema istodobnom pogoršanju u sve tri domene, rezultati su pokazali statistički značajan učinak memantina u prevenciji pogoršanja, jer je uočeno dvostruko više pogoršanja u sve tri domene u bolesnika koji su uzimali placebo u usporedbi s onima koji su uzimali memantin (21 % vs. 11 %, $p<0,0001$).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost memantina je oko 100 %. T_{max} iznosi 3 do 8 sati. Nema pokazatelja koji bi upućivali na to da hrana utječe na apsorpciju memantina.

Distribucija

Pri dnevnim dozama od 20 mg postignute su plazmatske koncentracije memantina u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu od 70 do 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol), uz velike interindividualnerazlike. Pri dozama od 5 do 30 mg dobiven je srednji omjer CSF/serum od 0,52. Volumen distribucije iznosi oko 10 l/kg. Oko 45 % memantina veže se na proteine plazme.

Biotransformacija

U čovjeka se oko 80 % memantina u cirkulaciji nalazi u nepromijenjenom obliku. Glavni metaboliti kod čovjeka su N-3,5-dimetil-gludantan, smjesa izomera 4- i 6-hidroksi-memantina, te 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan. Nijedan od tih metabolita ne iskazuje antagonističku NMDA aktivnost. In vitro nije uočen metabolizam kataliziran citokromom P450.

U ispitivanju u kojem se peroralno davao ^{14}C -memantin, u prosjeku se 84 % primijenjene doze izlučilo unutar 20 dana, od toga više od 99 % putem bubrega.

Eliminacija

Memantin se eliminira prema monoeksponencijalnom obrascu, pri čemu terminalni $t_{1/2}$ iznosi 60 do 100 sati. Kod dragovoljaca s urednom funkcijom bubrega ukupni klirens (Cl_{tot}) iznosi 170 ml/min/1,73 m² a dio ukupnog bubrežnog klirensa ostvaruje se lučenjem u bubrežne kanaliće.

Prolaz kroz bubrežni tubulus i reapsorpciju u bubrežnim kanalićima, vjerojatno posredovanu kationskim transportnim proteinima. Brzina eliminacije memantina u uvjetima alkalnog urina može se smanjiti za faktor 7 do 9 (vidjeti dio 4.4). Alkalinizacija urina može nastupiti zbog drastičnih promjena prehrane, npr. pri prijelazu s mesne na vegetarijansku hranu, ili pri unošenju velikih količina želučanih pufera za alkalizaciju.

Linearnost

Ispitivanja kod dragovoljaca pokazala su da je farmakokinetika linearna u rasponu doza od 10 do 40 mg.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Pri dozi od 20 mg memantina na dan, razine memantina u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) postižu k_i vrijednost (k_i = konstanta inhibicije) za memantin, koja za frontalni korteks čovjeka iznosi 0,5 μ mol.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kratkoročna ispitivanja kod štakora pokazala su da je memantin, kao i ostali NMDA antagonisti, inducirao vakuolizaciju neurona i nekrozu (Olneyeva žarišta) samo pri dozama pri kojima se postižu vrlo velike vršne koncentracije u serumu. Vakuolizaciji i nekrozi prethodili su ataksija i drugi pretklinički znakovi. Budući da ti učinci nisu uočeni u dugoročnim ispitivanjima ni kod glodavaca ni kod ostalih pokusnih životinja, kliničko značenje tih nalaza nije poznato.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza kod glodavaca i pasa, no ne i kod majmuna, nekonzistentno su se javljale promjene na oku. Specifičnim oftalmoskopskim pregledima u kliničkim ispitivanjima memantina nisu otkrivene nikakve promjene na očima.

Kod glodavaca je uočena fosfolipidoza u plućnim makrofagima zbog nakupljanja memantina u lizosomima. Zna se da taj učinak imaju i drugi lijekovi s kationskim amfifilnim svojstvima. Možda postoji veza između toga nakupljanja i vakuolizacije uočene u plućima. Taj je učinak uočen samo pri velikim dozama kod glodavaca. Kliničko značenje tih nalaza nije poznato.

Pri testiranju memantina standardnim metodama nije uočena genotoksičnost. Nije bilo dokaza o kancerogenosti u cjeloživotnim ispitivanjima kod miševa i štakora. Memantin se nije pokazao teratogenim kod štakora ni kod kunića, čak ni pri dozama koje su uzrokovale materinsku toksičnost, a nisu uočeni ni štetni učinci memantina na plodnost. Kod štakora je uočeno usporenje fetalnog rasta pri razinama izloženosti koje su bile jednake ili malo veće od onih kod čovjeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

Celuloza, mikrokristalična

Krospovidon

Povidon

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Talk

Magnezijev stearat

Film-ovojnica:

Hipromeloza (E464)
Titanijev dioksid (E 171)
Makrogol 4000

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 i 56 filmom obloženih tableta u PVC/PE/PVdC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neka posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-840901064

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

31. srpanj 2014./ 13. studeni 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Studeni 2019.