

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мемигмин 10 mg филмирани таблетки

Memigmin 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg мемантинов хидрохлорид (memantine hydrochloride), което съответства на 8,31 mg мемантин.

Помощни вещества с известен ефект

лактоза 78,61 mg (под формата на лактоза монохидрат)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели до белезникави, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от двете страни.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на пациенти с умерена до тежка степен на болестта на Алцхаймер.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар, с опит в диагностицирането и лечението на деменцията на Алцхаймер. Лечението трябва да започне само ако има лице, което да се грижи за болния и редовно да следи приема на лекарствения продукт от пациента. Диагнозата трябва да бъде поставена в съответствие със съвременните диагностични принципи. Поносимостта и дозировката на мемантин трябва да бъдат преоценявани редовно, за предпочитане до три месеца след началото на лечението. След това, клиничната полза от мемантин и поносимостта на пациента към лечението трябва да се преоценява на регулярна основа, в съответствие с настоящите клинични ръководства. Поддържащото лечение може да бъде продължено докато терапевтичната полза е задоволителна и пациентът понася лечението с мемантин. При наличие на доказателства за отпадане на терапевтичния ефект или ако пациентът не понася лечението, трябва да се обмисли прекратяване приложението на мемантина.

Възрастни

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20130293
Разрешение №	BG/MK/MP-45075
Одобрение №	2.8.-03-2019.



Титриране на дозата

Максималната дневна доза е 20 mg на ден. За да се намали рискът от нежелани лекарствени реакции, поддържащата доза се достига чрез постепенно повишаване на дозата с 5 mg на седмица през първите 3 седмици, както следва:

Седмица 1 (ден 1-7)

Пациентът трябва да приема половин филмирана таблетка от 10 mg (5 mg) дневно в продължение на 7 дни.

Седмица 2 (ден 8-14)

Пациентът трябва да приема една филмирана таблетка от 10 mg (10 mg) дневно в продължение на 7 дни.

Седмица 3 (ден 15-21)

Пациентът трябва да приема една и половина филмирана таблетка от 10 mg (15 mg) дневно в продължение на 7 дни.

От Седмица 4 нататък

Пациентът трябва да приема две филмирани таблетки от 10 mg (20 mg) дневно.

Поддържаща доза

Препоръчителната поддържаща доза е 20 mg дневно.

Специални популации

Старческа възраст

Въз основа на клиничните проучвания, препоръчителната дневна доза за пациенти на възраст над 65 години е 20 mg на ден (две филмирани таблетки от 10 mg веднъж дневно), както е посочено по-горе.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 50-80 ml/min) не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 49 ml/min) дневната доза трябва да бъде 10 mg на ден. При добра поносимост след поне 7-дневно лечение, дозата може да бъде увеличена до 20 mg/ден съгласно стандартната схема на титриране. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 5-29 ml/min) дневната доза трябва да бъде 10 mg на ден.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко или умерено нарушена чернодробна функция (клас А и В по Child-Pugh) не е необходимо адаптиране на дозата. Няма данни за употребата на мемантин при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Не се препоръчва прилагане на Мемигмин при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация Поради липса на данни за безопасност и ефикасност употребата на Мемигмин при деца под 18 години не се препоръчва.

Начин на приложение

Перорална употреба.

Мемигмин трябва да се приема веднъж дневно, по едно и също време на ден. Филмираните таблетки могат да се приемат независимо от храна.

4.3 Противопоказания



Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се повишено внимание при пациенти с епилепсия, анамнеза за гърчове или пациенти с предразполагащи фактори за епилепсия.

Трябва да се избягва едновременната употреба на антагонисти на N-метил-D-аспартат (NMDA), като амантадин, кетамин или декстрометорфан. Тези съединения действат върху същата рецепторна система, както мемантин, и следователно нежеланите реакции (свързани главно с централната нервна система (ЦНС) могат да бъдат по-чести и по-силно изразени (вж. също точка 4.5).

Някои фактори, които могат да повишат рН на урината (вж. точка 5.2 „Елиминиране“), могат да наложат внимателно проследяване на пациента. Тези фактори включват драстични промени в диетата, например от месна към вегетарианска диета, или масивен прием на алкализирани стомашни буфери. Освен това рН на урината може да се повиши при състояния на бъбречна тубуларна ацидоза (БТА) или тежки инфекции на отделителната система с *Proteus bacteria*.

При повечето клинични проучвания пациенти с пресен инфаркт на миокарда, декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност (клас III–IV по NYHA) или неконтролирана хипертония са били изключени. Вследствие на това има само ограничени данни и пациентите с такива състояния трябва да бъдат проследявани внимателно.

Предупреждение

Това лекарство съдържа лактоза. Пациенти с редките наследствени проблеми на галактозна недостатъчност, обща лактазна недостатъчност или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради фармакологичните ефекти и механизма на действие на мемантин могат да възникнат следните взаимодействия:

- Начинът на действие дава основания да се предполага, че ефектите на L-допа, допаминергичните агонисти и антихолинергичните средства могат да бъдат засилени при едновременно лечение с антагонисти на NMDA, като мемантин. Ефектите на барбитуратите и невролептиците могат да бъдат понижени. Едновременното приложение на мемантин и спазмолитични средства, дантролен или баклофен може да измени действието им и това да наложи корекция на дозата.
- Едновременната употреба на мемантин и амантадин трябва да се избягва поради риск от фармакотоксична психоза. И двете съединения представляват химично сродни антагонисти на NMDA. Същото може да се отнася до кетамин и декстрометорфан (вж. също точка 4.4). Публикуван е един клиничен случай за вероятен риск и при комбинацията на мемантин и фенитоин.
- Други активни вещества, като циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин, използващи същата бъбречна система за катионен транспорт както амантадин, е възможно да взаимодействат с мемантин, което води до потенциален риск от повишение на плазмените нива.
- Има вероятност за понижаване на серумното ниво на хидрохлоротиазид (НСД), когато мемантин се прилага едновременно с хидрохлоротиазид или с комбинация, включваща хидрохлоротиазид.
- В периода след пускане на пазара има съобщения за изолирани случаи на повишено международно нормализирано отношение (INR) при пациенти, които са лекувани.



едновременно с варфарин. Въпреки че не е установена причинно-следствена връзка, препоръчително е внимателно проследяване на протромбиновото време или INR при пациенти, които се лекуват едновременно с перорални антикоагуланти.

При фармакокинетични (ФК) изпитвания при еднократно приложение при млади здрави доброволци не се наблюдават значими взаимодействия между активните вещества на мемантин и глибурид/метформин или донепезил.

При клинично изпитване при млади здрави доброволци не се наблюдава значим ефект на мемантин върху фармакокинетиката на галантамин.

Мемантин не инхибира *in vitro* CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, съдържащата флавин монооксигеназа, епоксид-хидролазата или сулфонирането.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за експозиция при бременни жени, лекувани с мемантин. Експерименталните проучвания при животни показват възможност за намалено вътрематочно развитие при нива на експозиция, които са идентични или леко завишени спрямо експозицията при човека (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Мемантин не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали мемантин се излъчва с човешкото мляко, но, предвид липофилността на веществото, това е твърде възможно. Жените, които приемат мемантин, не трябва да кърмят.

Фертилитет

Не са забелязани никакви нежелани реакции към мемантин по отношение на мъжкия или женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Умерената до тежка степен на болестта на Алцхаймер обикновено води до нарушена способност за шофиране и влошава способността за работа с машини. Освен това Мемигмин повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини, така че амбулаторните пациенти трябва да бъдат предупреждавани да проявяват повишено внимание.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко описание на профила за безопасност

При клинични проучвания при лека до тежка деменция, включващи 1 784 пациенти, лекувани с Мемигмин и 1 595 пациенти, приемали плацебо, общата честота на нежеланите лекарствени реакции при Мемигмин не се различава от тази при плацебо, като те като цяло са били леки до умерени по тежест. Най-често появяващите се нежелани лекарствени реакции с по-висока честота в групата на Мемигмин, отколкото в групата на плацебо, са замаяност (съответно 6,3 % срещу 5,6 %), главоболие (5,2 % срещу 3,9 %), запек (4,6 % срещу 2,6 %), сънливост (3,4 % срещу 2,2 %) и високо кръвно налягане (4,1 % срещу 2,8%).

Таблица със списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, посочени в таблицата по-долу, са регистрирани по време на клинични проучвания с Мемигмин и след пускането му на пазара. При всяко групиране в зависимост от честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта им.



Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани съгласно системно-органна класификация, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации	Нечести	Гъбични инфекции
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност към лекарства
Психични нарушения	Чести	Сънливост
	Нечести	Обърканост Хлюцинации ¹
	С неизвестна честота	Психотични реакции ²
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност Нарушение на равновесието
	Нечести	Нарушена походка
	Много редки	Гърчове
Сърдечни нарушения	Нечести	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
	Нечести	Венозна тромбоза /тромбоемболизъм
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Констипация
	Нечести	Повръщане
	С неизвестна честота	Панкреатит ²
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишени показатели за чернодробната функция
	С неизвестна честота	Хепатит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Главоболие
	Нечести	Умора

¹ Халюцинации са наблюдавани главно при пациенти с тежка форма на болестта на Алцхаймер.

² Изолирани случаи, съобщавани през периода след пускане в продажба.

Болестта на Алцхаймер се свързва с депресия, намерения и опити за самоубийство. През периода след пускане в продажба такива случаи се съобщават при пациенти, лекувани с мемантин.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има ограничен опит със случаи на предозиране в клиничните изпитвания и през периода след пускане в продажба.

Симптоми

Случаите на относително високо предозиране (съответно 200 mg и 105 mg/ден за три дни) се свързват или със симптоми на умора, слабост и/или диария, или протичат безсимптомно. Няколко случая на предозиране с доза под 140 mg или при неизвестна доза при пациенти с предозиране са свързани с симптоми, свързани с ЦНС (обърканост, сънливост, сомнолентност, световъртеж, възбуда).



агресивност, халюцинации и нарушена походка) и/или със стомашно-чревен произход (повръщане и диария).

В най-тежкия случай на предозирание пациентът е оцелял при перорален прием на общо 2 000 mg мемантин с последващи ефекти върху ЦНС (10-дневна кома с последваща диплопия и възбуда). В този случай пациентът е лекуван симптоматично и с плазмофереза. Пациентът се е възстановил без продължителни последствия.

В друг случай на силно предозирание пациентът също е оцелял и се е възстановил. Пациентът е приел перорално 400 mg мемантин. Пациентът е имал симптоми, свързани с ЦНС, като безпокойство, психоза, зрителни халюцинации, проконвулсивност, сомнолентност, ступор и безсъзнание.

Лечение

При предозирание лечението трябва да бъде симптоматично. Няма специфичен антидот при интоксикация и предозирание. За отстраняване на активното вещество се прилага стандартна клинична процедура, като например стомашна промивка, активен въглен (за предотвратяване на потенциална ентерохепатална рециркулация), повишаване киселинността на урината, засилена диуреза.

В случай на признаци и симптоми на общо свръхстимулиране на централната нервна система (ЦНС), трябва да се обмисли внимателно симптоматично клинично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психоналептици; Други лекарства против деменция, АТС код: N06DX01.

Нараства броят на доказателствата за това, че нарушеното функциониране на глутаматергичната невротрансмисия, по-конкретно на рецепторите за NMDA, допринася както за проявата на симптомите, така и за прогресирането на болестта при невродегенеративната деменция.

Мемантин е зависим от волтажа, с умерен афинитет и неконкурентен антагонист на рецепторите на NMDA. Той модулира ефектите на патологично повишените тонични нива на глутамат, които могат да доведат до нарушено функциониране на невроните.

Клинична ефикасност и безопасност

При проведено проучване с монотерапия при група пациенти, страдащи от умерена до тежка степен на болестта на Алцхаймер (изходен общ резултат от мини изследване на психичния статус (MMSE) – 3 до 14) са проследени общо 252 амбулаторни пациенти. Проучването демонстрира благоприятните ефекти от лечението с мемантин в сравнение с плацебо в продължение на 6 месеца (анализ на наблюдаваните случаи за впечатлението на клинициста за промяна, въз основа на разговор (CIBIC-plus): $p = 0,025$; съвместно проучване на болестта на Алцхаймер – ежедневни дейности (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; батерия за тежки увреждания (SIB): $p = 0,002$).

При проведено проучване с мемантин като монотерапия при лека до умерена степен на болестта на Алцхаймер (изходен общ резултат за MMSE - 10 до 22) са обхванати 403 пациенти. Ефектът при лекуваните с мемантин пациенти е статистически значимо по-добър, в сравнение с този при лекуваните с плацебо пациенти по отношение на основните точки: сила за бързо мислене на болестта на Алцхаймер (ADAS-cog) ($p = 0,003$) и CIBIC-plus ($p = 0,004$) на 24-та седмица при



последното проведено наблюдение (LOCF). При друго проучване с монотерапия на лека до умерена болест на Алцхаймер са рандомизирани общо 470 пациенти (изходен общ резултат за MMSE - 11 до 23). При проспективно дефинирания първичен анализ през 24-та седмица не е постигната статистическа значимост на първична ефикасност.

При мета-анализ на пациенти с умерена до тежка степен на болест на Алцхаймер (общ резултат за MMSE < 20) от шест плацебо-контролирани, 6-месечни проучвания от фаза III (включващи проучвания с монотерапия и проучвания при пациенти на постоянна доза ацетилхолинестеразни инхибитори) се установява, че съществува статистически значим ефект в полза на лечението с мемантин за когнитивната, глобалната и функционалната област. При пациенти с придружаващо влошаване във всичките три области, резултатите показват статистически значим ефект от мемантин за предотвратяване на влошаването, като при два пъти повече от третираните с плацебо пациенти се наблюдава влошаване във всичките три области в сравнение с лекуваните с мемантин пациенти (21 % срещу 11 %, $p < 0,0001$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Мемантин има абсолютна бионаличност приблизително 100 %, а t_{max} е между 3 и 8 часа. Няма данни, че храната повлиява абсорбцията на мемантин.

Разпределение

Дневните дози от 20 mg водят до равновесни плазмени концентрации на мемантин, които варират от 70 до 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol) с големи различия между отделните индивиди. Когато се прилагат дневни дози от 5 до 30 mg се изчислява средно съотношение цереброспинална течност (ЦСТ)/серум от 0,52. Обемът на разпределение е приблизително 10 l/kg. Около 45 % от количеството мемантин е свързано с плазмените белтъци.

Биотрансформация

При човека около 80 % от циркулиращите форми на мемантин са под формата на изходното съединение. Главните метаболити при човека са N-3,5-диметил-глюдантан, изомерната смес на 4- и 6-хидрокси-мемантин и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамантан. Нито един от тези метаболити не проявява антагонистична активност към NMDA. Не е установен метаболизъм, катализиран от цитохром P 450 *in vitro*.

При проучване с перорално прилаган ^{14}C -мемантин, средно 84 % от дозата се възстановява в рамките на 20 дни, като над 99 % се екскретира през бъбреците.

Елиминиране

Мемантин се елиминира по моноекспоненциална крива с терминален полуживот ($t_{1/2}$) от 60 до 100 часа. При доброволци с нормална бъбречна функция общият клирънс (Cl_{tot}) достига до 170 ml/min/1,73 m², а част от общия бъбречен клирънс се реализира чрез тубуларна секреция.

Бъбречният обмен включва също тубулна резорбция, която вероятно е опосредствана от белтъци, транспортиращи катиони. Степента на бъбречно елиминиране на мемантин в условията на алкална урина може да бъде намалена 7 до 9 пъти (вж. точка 4.4). Алкализирането на урината може да се дължи на драстични промени в диетата, например от месна към вегетарианска диета, или на масивен прием на алкализиращи стомашни буфери.

Линейност

Проучванията при доброволци показват линейна фармакокинетика в дозовия диапазон от 10 до 40 mg.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика



При доза от 20 mg мемантин дневно нивата в цереброспиналната течност отговарят на стойността k_i (k_i = константа на инхибиране) на мемантин, която е 0,5 μmol в кората на фронталния дял при човека.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При краткосрочни проучвания върху плъхове мемантин, както другите антагонисти на NMDA, предизвиква невронална вакуолизация и некроза (лезии на Olney) само след дози, водещи до много високи пикови серумни концентрации. Атаксия и други преклинични признаци предшестват вакуолизацията и некрозата. Тъй като ефектите не са наблюдавани при дългосрочни проучвания при гризачи и негризачи, клиничната връзка с тези резултати не е известна.

При проучвания за токсичност са наблюдавани променливи изменения в очите при повтарящи се дози при гризачи и кучета, но не и при маймуни. Специфичните офталмоскопични прегледи при клиничните проучвания с мемантин не разкриват никакви очни изменения.

При гризачи е наблюдавана фосфолипидоза в белодробните макрофаги поради натрупване на мемантин в лизозомите. Този ефект е познат от други активни вещества с катионни амфифилни свойства. Вероятно съществува връзка между това натрупване и вакуолизацията, наблюдавана в белите дробове. Този ефект е наблюдаван само при прилагане на високи дози при гризачи. Клиничната значимост на тези резултати не е известна.

Не е установена генотоксичност на мемантин след изследване по стандартни методики. Няма данни за карциногенност при доживотни проучвания при мишки и плъхове. Мемантин не е тератогенен при плъхове и зайци, дори и в дози, токсични за майката, и не са отбелязани нежелани лекарствени реакции на мемантин върху фертилитета. При плъхове е отбелязано понижаване на феталното развитие при нива на експозиция, които са идентични или малко по-високи от тези на експозицията при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Повидон К 30

Силициев диоксид, колоиден безводен

Талк

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 400 (E1521)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.



6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки Мемигмин се предлагат в блистерни опаковки от PVC/-PE/-PVDC//Al, съдържащи 7, 14, 28, 30, 42, 49, 50, 56, 70, 84, 98, 100 или 112 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърли съгласно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20130293

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение за употреба: 04.10.2013 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август, 2018 г.

