

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Полматин 10 mg филмирани таблетки
Polmatine 10 mg film-coated tablets

Полматин 20 mg филмирани таблетки
Polmatine 20 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20130396/92</u>
Разрешение № <u>4-24087805-11-2013</u>
Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Полматин 10 mg: всяка таблетка съдържа 10 mg мемантинов хидрохлорид, еквивалентен на 8,31 mg мемантин.

Полматин 20 mg: всяка таблетка съдържа 20 mg мемантинов хидрохлорид, еквивалентен на 16,62 mg мемантин.

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат.

Полматин 10 mg: всяка таблетка съдържа 55 mg лактоза монохидрат.

Полматин 20 mg: всяка таблетка съдържа 110 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Полматин 10 mg: филмирани таблетки, овално-продълговати, двойно-изпъкнали, 9,5 x 4,5 mm, бели до почти бели; след разделяне цветът на сърцевината на таблетката е бял до почти бял. Таблетките могат да се разделят на равни дози.

Полматин 20 mg: филмирани таблетки, овално-продълговати, двойно-изпъкнали, 12,5 x 5,6 mm, розови, със скосяване и двустранна делителна черта; след разделяне цветът на сърцевината на таблетката е бял до почти бял.

Таблетките могат да се разделят 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

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 с актуалните диагностични принципи.

Поносимостта и дозирането на мемантин трябва да се оценява регулярно, за предпочитане до

три месеца след започване на лечението. След това клиничната полза от мемантин и

поносимостта на пациента към лечението следва да се оценява регулярно, в съответствие с



актуалните клинични ръководства. Поддържащото лечение може да продължи, 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 на мемантина.

Дозировка

Възрастни:

Титриране на дозата

Максималната дневна доза е 20 mg дневно. За да се намали рискът от нежелани лекарствени реакции, поддържащата доза дневно се достига чрез постепенно увеличение с по 5 mg седмично през първите 3 седмици, както следва:

Седмица 1 (ден 1-7):

Пациентът трябва да приема 5 mg мемантин дневно в продължение на 7 дни.

Седмица 2 (ден 8-14):

Пациентът трябва да приема 10 mg мемантин дневно в продължение на 7 дни.

Седмица 3 (ден 15-21):

Пациентът трябва да приема 15 mg мемантин дневно в продължение на 7 дни.

От седмица 4 нататък:

Пациентът трябва да приема 20 mg мемантин дневно в продължение на 7 дни.

Поддържаща доза

Препоръчваната поддържаща доза е 20 mg дневно.

Хора в старческа възраст: Въз основа на клиничните проучвания, препоръчваната дневна доза за пациенти на възраст над 65 години е 20 mg дневно, както е посочено по-горе.

Деца и юноши: Поради липса на данни за безопасност и ефикасност, употребата на Полматин при деца под 18 години не се препоръчва.

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 дневно. 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 дневно.

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 прилагането на мемантин при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Начин на приложение

Полматин трябва да се приема веднъж дневно, по едно и също време на деня. Филмираните таблетки може да се приемат със или без 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 към епилепсия фактори.

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. 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 изпитвания пациенти с неотдавна прекаран инфаркт на миокарда, декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност (клас по NYHA III-IV) или неконтролирана хипертония са били изключени. Вследствие на това има само ограничени данни и пациентите с такива състояния трябва да бъдат проследявани внимателно.

Таблетките съдържат сорбитол. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lарр-лактазен дефицит или глюкозо-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 невroleптиците могат да бъдат намалени. Едновременното приложение на мемантин и спазмолитични средства, дантролен или баклофен може да измени действието им и това да наложи коригиране 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. точка 4.4). Публикуван е един клиничен случай за вероятен риск и при комбинацията на мемантин и фенитоин.
- Други активни вещества, като симетидин, 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 (HCTZ), когато мемантин се прилага едновременно с HCT или с комбинация, включваща HCT.
- В постмаркетинговия опит 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 проучвания (ФК) при еднократна доза при млади здрави доброволци не се наблюдават значими взаимодействия между активните вещества на мемантин и глибурид/метформин или донепезил.

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма клинични данни за бременни, 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.

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

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 мемантин 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

При клинични изпитвания при лека до тежка деменция, включващи 1 784 пациенти, лекувани с мемантин и 1 595 пациенти, третирани с плацебо, общата честота на нежеланите лекарствени реакции при мемантин не се различава от тази при плацебо, като нежеланите лекарствени реакции обикновено са леки до умерени по тежест. Най-често появяващите се нежелани лекарствени реакции с по-висока честота в групата на мемантин, 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%) и сънливост (3,4% срещу 2,2%) и високо кръвно налягане (4,1% срещу 2,8%).

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

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани съгласно системо-органи класове, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (при наличните данни не може да се направи оценка).

Инфекции и инфестации

Нечести Гъбични инфекции



Нарушения на имунната система

Чести Свръхчувствителност към лекарства

Психични нарушения

Чести Сънливост
Нечести Обърканост, халюцинации¹
С неизвестна честота Психотични реакции²

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 Запек
Нечести Повръщане
С неизвестна честота Панкреатит²

Чернодробно-жлъчни нарушения

Чести Повишени стойности на чернодробните ензими
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 в постмаркетинговия опит.

Болестта на Алцхаймер се свързва с депресия, суицидни идеи и опити за самоубийство. В постмаркетинговия опит се съобщават такива случаи при пациенти, лекувани с мемантин.

4.9 Предозиране

Има ограничен опит със случаи на предозиране в клиничните проучвания и постмаркетинговия опит.

Симптоми:

Случаите на относително високо предозиране (съответно 200 mg и 105 mg/ден за 3 дни) се свързват или със симптоми на умора, слабост и/или диария, или протичат безсимптомно. В случаи на предозиране с доза под 140 mg или при неизвестна доза при пациенти се проявяват симптомите, свързани с ЦНС (обърканост, сънливост, сомнолентност, световъртеж, възбуда, агресивност, халюцинации и нарушена походка) и/или с гастроинтестинален произход (повръщане и диария).



В най-тежкия случай на предозиране 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 плазмафереза. Пациентът се е възстановил без дълготрайни последици.

В друг случай на високо предозиране с перорален прием на 400 mg мемантин пациентът също е оцелял и се е възстановил. Пациентът е имал симптоми, свързани с ЦНС, като неспокойствие, психоза, зрителни халюцинации, проконвулсивност, сомнолентност, ступор и безсъзнание.

Лечение:

При предозиране лечението трябва да бъде симптоматично. Няма специфичен антидот при интоксикация и предозиране. За отстраняване на активното вещество се прилага стандартна клинична процедура, като например стомашна промивка, активен въглен (за предотвратяване на потенциална ентерохепатална рециркуляция), 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: 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 волтаж-зависим, с умерен афинитет и неконкурентен NMDA-рецепторен антагонист. Той модулира ефектите на патологично повишените тонични нива на глутамата, които могат да доведат до нарушено функциониране на невроните.

Клинични проучвания:

При проведено основно проучване с монотерапия при група пациенти, страдащи от умерена до тежка степен на болестта на Алцхаймер (изходен общ скор от мини изследване на психичния статус (mini mental state examination) (MMSE) при основа 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 на базата на разговор (clinician's interview based impression of change) (CIBIC-plus): $p = 0,025$; съвместно проучване на болестта на Алцхаймер – ежедневни дейности (Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living) (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; батерия за тежки увреждания (severe impairment battery) (SIB): $p = 0,002$).

При проведено основно проучване с мемантин като монотерапия при лека до умерена степен на болестта на Алцхаймер (изходен общ MMSE-скор при основа 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 за оценка на болестта на Алцхаймер (Alzheimer's disease assessment scale) (ADAS-cog) ($p = 0,003$) и CIBIC-plus ($p = 0,004$) през 24-та седмица при последното проведено наблюдение (last observation carried forward) (LOCF). При друго проучване с монотерапия на лека до умерена степен на болестта на Алцхаймер са рандомизирани общо 470 пациенти (изходен общ MMSE-



скор при основа 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 MMSE-скор при основа < 20) от шест плацебо-контролирани, 6-месечни проучвания, 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 сфера. При пациенти с придружаващо влошаване във всичките три сфери, резултатите показват статистически значим ефект от мемантин, предотвратяващ влошаването, като два пъти повече от третираните с плацебо пациенти демонстрират влошаване във всичките три сфери в сравнение с лекуваните с мемантин пациенти (21% срещу 11%, $p < 0,0001$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

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

Разпределение:

Дневните дози от 20 mg водят до стационарни плазмени концентрации на мемантин, които варират от 70 до 150 ng/ml (0,5–1 микромола) с големи междуиндивидуални различия. Когато се прилагат дневни дози от 5 до 30 mg се изчислява средно съотношение цереброспинална течност (ЦСТ)/серум 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 NMDA-антагонистична активност. Не е открит цитохром P 450 катализиран метаболизъм *in vitro*.

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

Елиминиране:

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

Бъбречният обмен включва също тубулна резорбция, която вероятно е опосредствана от катион-транспортиращи белтъци. 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 20 mg мемантин дневно нивата в цереброспиналната течност отговарят на стойността k_i (k_i = константа на инхибиране) на мемантин, която е 0,5 микромола в кората на фронталния дял при човека.



5.3 Предклинични данни за безопасност

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

При проучвания за токсичност са наблюдавани променливи изменения в очите при повтарящи се дози при гризачи и кучета, но не и при маймуни. Специфични офталмоскопски изследвания 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 доживот-продължителни 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: лактоза монохидрат; микрокристална целулоза; кросповидон тип В; силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат.

Обвивка на таблетката: хипромелоза, титанов диоксид (E171), железен оксид, червен (E172) (само за таблетките от 20 mg), макрогол 400.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от Al/PVC/PVDC.



Опаковки:

Полматин 10 mg: опаковки, съдържащи по 14, 28, 30, 42, 49x1, 50, 56, 56x1,70, 84, 98, 98x1, 100, 100x1, 112 филмирани таблетки.

Полматин 20 mg: 14, 28, 42, 49x1, 56, 56x1, 70, 84, 98, 98x1, 100x1, 112

Не всички видове опаковки може да са пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medana Pharma SA
10, Wł. Łokietka Str.
98-200 Sieradz
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

