

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

Δ

YMANA[®], 20 mg, филм таблете

ИНН: memantin

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Једна филм таблета садржи 20 mg мемантин-хидрохлорида (што одговара 16,62 mg мемантина).
За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Филм таблета.

Лек YMANA 20 mg филм таблете су браонкасто ружичасте, овалне филм таблете, са утиснутом ознаком „20“ на једној страни и подеоном линијом на другој страни.

Таблета се може поделити на једнаке дозе.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Терапија одраслих пацијената са умереним до тешким обликом Алцхајмерове болести.

4.2. Дозирање и начин примене

Терапију треба да уведе и надзире лекар са искуством у дијагнози и третману Алцхајмерове деменције.

Дозирање

Терапију треба започети само ако је доступан неговатељ који ће редовно надзирати узимање лека од стране пацијента. Дијагнозу треба поставити у складу са важећим смерницама. Подношљивост и дозирање мемантина је потребно редовно процењивати, по могућности унутар 3 месеца од почетка терапије. Након тога, клиничка корист примене мемантина и подношљивост терапије од стране пацијента треба да буду редовно поново процењивани у складу са важећим клиничким водичима. Терапија одржавања може се наставити током дужег временског периода ако постоји терапијска корист и док пацијент добро подноси терапију мемантином. Прекид терапије мемантином треба размотрити када више не постоји доказ о терапијском дејству или ако пацијент лоше подноси терапију.

Одрасли:

Титрација дозе

Максимална дневна доза је 20 mg на дан. У циљу смањивања ризика од нежељених дејстава, доза одржавања се постиже постепеним повећавањем дозе од 5 mg недељно током прве 3 недеље, на следећи начин:

Прва недеља (дани 1-7):

Пацијент треба да узима 5 mg дневно током 7 дана.

Друга недеља (дани 8-14):

Пацијент треба да узима 10 mg дневно током 7 дана.

Трећа недеља (дани 15-21):

Пацијент треба да узима 15 mg дневно током 7 дана.

Од четврте недеље надаље:

Пацијент треба да узима једну филм таблету од 20 mg дневно.

Доза одржавања:

Препоручена доза одржавања износи 20 mg дневно.

Старији пацијенти:

На основу клиничких испитивања, препоручена доза за пацијенте старије од 65 година је 20 mg дневно, као што је изнад описано.

Оштећење функције бубрега:

Код пацијената са благим оштећењем функције бубрега (клиренс креатинина 50-80 mL/min) није потребно прилагођавање дозе.

Код пацијената са умереним оштећењем функције бубрега (клиренс креатинина 30-49 mL/min), дневна доза треба да износи 10 mg. Ако се ова доза добро подноси након најмање 7 дана терапије, доза се може повећати до 20 mg/дан, у складу са стандардном шемом титрације.

Код пацијената са тешким оштећењем функције бубрега (клиренс креатинина 5-29 mL/min) дневна доза треба да буде 10 mg.

Оштећење функције јетре:

Код пацијената са благо или умерено оштећеном функцијом јетре (*Child-Pugh A* и *Child-Pugh B*) није потребно прилагођавање дозе. Нису доступни подаци о примени мемантина код пацијената са тешким оштећењем функције јетре. Лек YMANA се не препоручује код пацијената са тешким оштећењем функције јетре.

Педијатријска популација

Услед недостатка података о безбедности и ефикасности, мемантин се не препоручује деци млађој од 18 година.

Начин примене

Лек YMANA треба да се узима једном дневно, сваког дана у исто време. Филм таблету се могу узимати са храном или без ње.

Лек YMANA, 20 mg, филм таблету, се могу поделити на једнаке дозе.

За постизање дозе од 5 mg, мемантина потребно је користити лек одговарајућег фармацеутског облика и јачине, регистрован и доступан на територији Републике Србије.

4.3. Контраиндикације

Преосетљивост на активну супстанцу или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1.

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Препоручује се опрез код пацијената са епилепсијом, конвулзијама у анамнези и код пацијената са предиспонирајућим факторима за епилепсију.

Треба избегавати истовремену примену антагониста N-метил-D-аспартат (NMDA-антагонистима) рецептора, као што су амантадин, кетамин или декстрометорфан. Ове супстанце делују на исти рецепторски систем као мемантин, и зато нежељене реакције на терапију (углавном у вези са централним нервним системом (ЦНС)) могу бити чешће или израженије (видети такође одељак 4.5).

Неки фактори који могу да повећају рН урина (видети одељак 5.2 „Елиминација“) могу захтевати пажљиво праћење пацијента. Ови фактори укључују драстичне промене у начину исхране, на пример прелазак са месне на вегетаријанску исхрану, или узимање изразито велике количине алкализујућих желудачних пуфера. Осим тога, рН урина могу повећати стања реналне тубуларне ацидозе (RTA) или тешких инфекција уринарног тракта узрокованих бактеријама *Proteus*.

Из већине клиничких испитивања били су искључени пацијенти са скорашњим инфарктом миокарда, декомпензованом конгестивном срчаном инсуфицијенцијом (NYHA III-IV) или неконтролисаним хипертензијом. Услед тога, доступни подаци су ограничени и пацијенте са овим стањима треба пажљиво надзирати.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Услед фармаколошких ефеката и механизма дејства мемантина, могу се јавити следеће интеракције:

- Због механизма дејства могуће је да упоредна примена NMDA-антагониста као што је мемантин може да појача ефекте L-допе, допаминергичких агониста и антихолинергика. Ефекти барбитурата и неуролептика могу бити смањени. Упоредна примена мемантина са спазмолитицима дантроленом или баклофеном може да модификује њихове ефекте, тако да може бити неопходно прилагођавање дозирања.
- Треба избегавати истовремену примену мемантина и амантина, због ризика од фармакотоксичне психозе. Обе супстанце су хемијски сродни NMDA-антагонисти. Исто се може односити и на кетамин и декстрометорфан (видети, такође, одељак 4.4). Осим тога, постоји једна публикована студија случаја о могућем ризику од комбиновања мемантина и фенитоина.
- Други лекови као што су циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин и никотин, који користе исти катјонски транспортни систем у бубрегу као и амантадин, могли би такође да ступе у интеракцију са мемантином, са потенцијалним ризиком од повећања његове концентрације у плазми.
- Постоји могућност смањивања серумских вредности хидрохлортиазида када се мемантин узима упоредо са хидрохлортиазидом или било којом комбинацијом која садржи овај диуретик.
- У постмаркетиншком периоду запажени су изоловани случајеви повећања интернационалног нормализованог односа (INR) код пацијената који су упоредо примали варфарин. Иако узрочна повезаност није утврђена, препоручљиво је пажљиво праћење протромбинског времена или INR-a код пацијената који упоредо примају оралне антикоагулансе.

У фармакокинетичким испитивањима појединачне дозе код младих здравих особа нису запажене релевантне интеракције мемантина са глибуридом/метформином или донепезилом.

У клиничкој студији код младих здравих испитаника нису запажени релевантни ефекти мемантина на фармакокинетичку галантамина.

Мемантин не инхибира ензиме CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, монооксигеназе које садрже флавин, епоксид хидролазу или сулфатацију *in vitro*.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Трудноћа

Нема података или су подаци о примени мемантина код трудница ограничени. Испитивања на животињама указују на потенцијал смањивања интраутериног раста при нивоу изложености који је идентичан или незнатно виши од изложености код људи (видети одељак 5.3). Потенцијални ризик за људе није познат. Мемантин се не сме употребљавати током трудноће, осим уколико је то неопходно.

Дојење

Није познато да ли се мемантин излучује у мајчино млеко, али имајући у виду његову липофилност, вероватно се излучује. Жене које узимају мемантин не треба да доје.

Плодност

Нису забележена нежељена дејства мемантина везана за плодност код мушкараца и жена.

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Умерена до тешка Алцхајмерова болест је обично праћена смањеном способношћу за вожњу и управљање машинама. Осим тога, лек YMANA испољава мали или умерени утицај на способност за вожњу и руковање машинама, тако да би пацијенти требало да буду упозорени на посебан опрез при извођењу ових радњи.

4.8. Нежељена дејства

Сажетак безбедносног профила

У клиничким испитивањима на пацијентима са благом до тешком деменцијом, која су укључила 1784 пацијента на терапији мемантином и 1595 пацијената који су примали плацебо, укупна инциденца нежељених дејстава код пацијената који су примали мемантин није се разликовала од оне код пацијената који су примали плацебо; нежељена дејства су обично била благог до умереног интензитета. Најчешћа нежељена дејства са вишом инциденцом у групи са мемантином у односу на плацебо групу, била су вртоглавица (6,3% у односу на 5,6%), главобоља (5,2% у односу на 3,9%), констипација (4,6% у односу на 2,6%), сомноленција (3,4% у односу на 2,2%) и хипертензија (4,1% у односу на 2,8%).

Табеларни приказ нежељених дејстава

Нежељена дејства наведена у табели испод прикупљена су у клиничким испитивањима и после стављања лека у промет.

Нежељена дејства су класификована према системима органа, користећи следећу конвенцију: веома често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), повремено ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), веома ретко ($< 1/10\ 000$), непознато (учесталост се не може проценити на основу доступних података). У оквиру сваке групе учесталости, нежељена дејства су приказана по опадајућем степену озбиљности.

Класа система органа	Учесталост	Нежељено дејство
Инфекције и инфестације	Повремено	Гљивичне инфекције
Поремећаји имунског система	Често	Реакција преосетљивости на лек
Психијатријски поремећаји	Често	Сомноленција
	Повремено	Конфузија
	Повремено	Халуцинације ¹
	Непознато	Психотичне реакције ²
Поремећаји нервног система	Често	Вртоглавица
	Често	Поремећај равнотеже
	Повремено	Поремећај хода
	Веома ретко	Конвулзије
Кардиолошки поремећаји	Повремено	Срчана инсуфицијенција
Васкуларни поремећаји	Често	Хипертензија
	Повремено	Венска тромбоза/тромбоемболизам

Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји	Често	Диспнеја
Гастроинтестинални поремећаји	Често	Констипација
	Повремено	Повраћање
	Непознато	Панкреатитис ²
Хепатобилијарни поремећаји	Често	Пораст вредности функционалних тестова јетре
	Непознато	Хепатитис
Општи поремећаји и реакције на месту примене	Често	Главобоља
	Повремено	Умор

¹ Халуцинације су већином запажене код пацијената са тешком Алцхајмеровом болешћу.

² Изоловани случајеви запажени у постмаркетиншком периоду.

Алцхајмерова болест је повезана са депресијом, суицидалним мислима и суицидом.

У постмаркетиншком периоду било је извештаја о овим догађајима код пацијената лечених мемантином.

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије

Национални центар за фармаковигиланцу

Војводе Степе 458, 11221 Београд

Република Србија

факс: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Из клиничких испитивања и постмаркетиншког искуства доступне су ограничене информације везане за предозирање.

Симптоми:

Предозирања релативно великим дозама (200 mg, односно 105 mg дневно, током 3 дана) била су повезана са симптомима замора, слабости, и/или дијареје или су симптоми изостали. У случајевима предозирања код којих је доза била мања од 140 mg, или није била позната, пацијенти су испољавали симптоме од стране централног нервног система (конфузија, поспаност, сомноленција, вертиго, агитација, агресија, халуцинације и поремећај хода) и/или су они били гастроинтестиналног порекла (повраћање и дијареја).

У најекстремнијем случају предозирања, пацијент је преживео орални унос укупно 2000 mg мемантина, са ефектима на централни нервни систем (кома током 10 дана, касније диплопија и агитација). Пацијент је примио симптоматску терапију и примењена је плазмафереза. Пацијент се опоравио без трајних последица.

У другом случају великог предозирања, пацијент је такође преживео и опоравио се. Пацијент је примио 400 mg мемантина орално. Манифестовали су се симптоми тровања централног нервног система (немир, психоза, визуелне халуцинације, проконвулзивно стање, сомноленција, ступор и губитак свести).

Терапија:

У случају предозирања, терапија треба да буде симптоматска. Није доступан специфичан антидот код интоксикације или предозирања. Стандардне клиничке процедуре за уклањање материјала са активном супстанцом, као што је гастрична лаважа, примена медицинског угља (прекид потенцијалне ентеро-хепатичне рецикулације), ацидификација урина и форсирана диуреза се могу применити, по потреби.

У случају појаве симптома и знакова опште прекомерне стимулације централног нервног система, треба пажљиво размотрити адекватну симптоматску терапију.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: Психоаналептици. Остали лекови за терапију деменције

АТЦ шифра: N06DX01

Постоји све више доказа да поремећај глутаматергичке неуротрансмисије, посебно преко NMDA-рецептора, доприноси како испољавању симптома, тако и прогресији болести код неуродегенеративне деменције.

Мемантин је волтажно-зависни, некомпетитивни антагонист NMDA рецептора умереног афинитета. Он модулише ефекте патолошки повећаних тоничких нивоа глутамата, који могу довести до дисфункције неурона.

Клиничка испитивања:

Пивотална студија примене мемантина у монотерапији у популацији пацијената са умереном до тешком Алцхајмеровом болешћу (укупни почетни MMSE (енгл. *mini mental state examination*, кратак тест одређивања менталног статуса) скор 3-14) обухватила је 252 амбулантна пацијента. Испитивање је показало корисне ефекте мемантина у поређењу са плацебом након 6 месеци (анализа праћених случајева за CIBIC-плус (енгл. *clinician's interview based impression of change*, процена промене базирана на упитнику клиничког лекара)): $p=0,025$; ADCS-ADLsev (енгл. *Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living*, кооперативна студија Алцхајмерове болести – активности дневног живота): $p=0,003$; SIB (енгл. *severe impairment battery*, скуп знакова тешког оштећења): $p=0,002$).

Пивотална студија примене мемантина у монотерапији у популацији пацијената са благом до умереном Алцхајмеровом болешћу (укупни почетни MMSE скор 10-22) обухватила је 403 пацијента. Пацијенти третирани мемантином показали су статистички значајно боље ефекте у односу на плацебо групу у праћеним примарним параметрима: ADAS-cog (енгл. *Alzheimer's disease assessment scale*, скала процене Алцхајмерове болести) ($p=0,003$) и CIBIC-плус ($p=0,004$) у 24. недељи (LOCF, енгл. *last observation carried forward*, пренето последње запажање). У другом испитивању монотерапије код благе до умерене Алцхајмерове болести (укупни почетни MMSE скор 11-23) рандомизовано је 470 пацијената.

У проспективно дефинисаној примарној анализи, није достигнута статистичка значајност праћеног примарног параметра ефикасности у 24. недељи.

Мета-анализа шест плацебо контролисаних, шестомесечних студија III фазе у којима су учествовали пацијенти са умереном до тешком Алцхајмеровом болешћу (укупни MMSE скор < 20), (укључујући студију монотерапије мемантином и студије са пацијентима на стабилној дози инхибитора ацетилхолинестеразе), показала је статистички значајне ефекте мемантина у праћеним когнитивним, глобалним и функционалним доменама. Када су идентификовани пацијенти са истовременим погоршањем у сва три домена, резултати су показали статистички значајан ефекат мемантина у превенцији погоршања, будући да је двоструко више пацијената који су узимали плацебо показало погоршање у сва три домена у односу на пацијенте који су били на терапији мемантином (21% у односу на 11%, $p<0,0001$).

5.2. Фармакокинетички подаци

Ресорпција

Апсолутна биолошка расположивост мемантина је приближно 100%, а t_{\max} између 3 и 8 сати. Нема података да храна утиче на ресорпцију мемантина.

Дистрибуција

Концентрације мемантина у плазми у стању равнотеже при дневним дозама од 20 mg износе 70-150 $\mu\text{g/mL}$ (0,5-1 $\mu\text{mol/L}$), са великим интериндивидуалним варијацијама. При примени дневних доза од 5 до 30 mg, просечни однос концентрација цереброспинална течност /серум износи 0,52. Волумен дистрибуције износи око 10 L/kg. Око 45% мемантина је везано за протеине плазме.

Биотрансформација

Код људи, око 80% циркулишућег мемантина се налази у непромењеном облику. Главни метаболити код људи су N -3,5-диметил-глюдантан, изомерна мешавина 4- и 6-хидрокси мемантина, и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамтан. Ниједан од ових метаболита не показује антагонистичку активност на NMDA рецепторима. *In vitro* је показано да ензими цитохрома P 450 не учествују у метаболизму мемантина.

У испитивању у коме је коришћен орално примењени ^{14}C -мемантин, просечно 84% примењене дозе је уклоњено у току 20 дана, а више од 99 % је излучено путем бубрега.

Елиминација

Мемантин се елиминише на моно-експоненцијални начин, са терминалним полувременом елиминације ($t_{1/2}$) од 60 до 100 сати. Код испитаника са нормалном функцијом бубрега, укупни клиренс (Cl_{tot}) износи 170 mL/min/1,73 m^2 , а део укупног бубрежног клиренса се постиже тубуларном секрецијом.

Процеси којима мемантин подлеже у бубрезима укључују и тубуларну реасорпцију, коју вероватно посредују катјонски транспортни протеини. Брзина елиминације мемантина преко бубрега може бити смањена 7 до 9 пута у условима алкалног урина (видети одељак 4.4). Алкализација урина може да буде последица драстичних промена у исхрани, на пример промена са месне на вегетаријанску дијету, или масивне ингестије алкализујућих желудачних пуфера.

Линеарност

Истраживања на испитаницима су показала линеарну фармакокинетичку у распону доза 10-40 mg.

Однос фармакокинетика/фармакодинамика

При дози мемантина од 20 mg дневно, концентрација у цереброспиналној течности одговара k_i - вредности (k_i = константа инхибиције) мемантина, што износи 0,5 $\mu\text{mol/L}$ у хуманом фронталном кортексу.

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

У краткотрајним испитивањима на пацовима, мемантин, попут других NMDA-антагониста, изазвао је неуронску вакуолизацију и некрозу (*Olney*-еве лезије) само после доза које воде до веома високих максималних концентрација у серуму. Вакуолизацији и некрози претходили су атаксија и други претклинички знаци, али клинички значај ових налаза није познат.

Промене на оку су недоследно забележене у испитивањима токсичности поновљених доза код глодара и паса, али не и код мајмуна. Специфична офталмолошка испитивања у клиничким студијама са мемантином нису открила било какве промене на оку.

Код глодара је запажена фосфолипидоза (накупљање фосфолипида) у плућним макрофагима услед акумулације мемантина у лизозомима. Овај ефекат је познат и код других лекова са катјонским амфифилним особинама. Могуће је да постоји повезаност између ове акумулације и вакуолизације виђене у плућима. Ефекат је запажен само при високим дозама код глодара. Клинички значај ових налаза није познат.

Тестирање мемантина у стандардним методама није открило генотоксичност. У испитивањима током целог животног века мишева и пацова нису нађени докази о карциногеном потенцијалу. Мемантин није био тератоген код пацова и кунића, чак и при дозама које су токсичне за женку, нити је показао нежељена дејства на фертилитет. Код пацова је запажено смањење раста фетуса при нивоу изложености који је идентичан или незнатно виши од изложености човека.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Језгро таблете:

Целулоза, микрокристална, силиконизована;
Кроскармелоза-натријум;
Талк;
Магнезијум-стеарат.

Филм (облога) таблете:

Орадру 03В84713 Pink (састав: Хипромелоза; Макрогол 400; Титан-диоксид (Е172); Гвожђе(III)-оксид, црвени (Е172)).

6.2. Инкомпатибилност

Није примењиво.

6.3. Рок употребе

2 године.

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Чувати на температури до 25°C.

6.5. Природа и садржај паковања

Унутрашње паковање лека је PVC/Al блистер који садржи 7 филм таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 4 блистера са по 7 филм таблета (укупно 28 филм таблета) и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека (и друга упутства за руковање леком)

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД
Праховска 3, Београд

8. БРОЈ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Број прве дозволе: 515-01-04894-13-001
Број последње обнове дозволе: 515-01-03130-19-001

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе: 09.02.2015.
Датум последње обнове дозволе: 04.09.2020.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Септембар, 2020.