

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Memantin PLIVA 10 mg

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta Memantin PLIVA 10 mg sadrži 10 mg memantinklorida.

Za pomoćne supstance vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Memantin PLIVA 10 mg su sive, dugoljaste, dvostruko ispupčene filmom obložene tablete s brojem «10» i središnjom brazdom između brojeva na jednoj strani te slovima «MM» i središnjom brazdom između slova na drugoj strani tablete.

Tableta se može podijeliti na dva jednaka dijela.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati ljakar 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.

Odrasli

Najveća dnevna doza je 20 mg na dan. Da bi se smanjio rizik od neželjenih efekata, doza održavanja postiže se povećavanjem doze za po 5 mg sedmično tokom prve tri sedmice, kako slijedi. Liječenje treba započeti s 5 mg (pola tablete) tokom prve sedmice. U drugoj sedmici preporučuje se 10 mg na dan (po pola tablete dvaput na dan) te u trećoj sedmici 15 mg na dan (jedna tableta ujutro i pola tablete poslije podne ili navečer). Od četvrte sedmice liječenje valja nastaviti preporučenom dozom održavanja od 20 mg na dan (po jedna tableta dvaput na dan).

Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

Stariji

Na temelju rezultata kliničkih istraživanja, preporučena doza za bolesnike starije od 65 godina je 20 mg na dan (po 10 mg dvaput na dan), kao što je gore opisano.

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina

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 umjerenom oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 30 - 49 ml/min) dnevna doza treba biti 10 mg na dan. Ako se doza dobro podnosi tokom najmanje 7 dana, doza se može

povećati do 20 mg/dan prema standardnoj shemi titracije. U 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.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu lijeka.

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

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

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

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

U većinu istraživanja 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, stoga 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 niže navedene 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 s antispazmoliticima, 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 spoja kemijski pripadaju NMDA antagonistima. Jednako bi moglo vrijediti i za ketamin i dekstrometorfan (vidjeti također poglavlje 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 sistemom prijenosa kationa kao i amantadin, također bi mogli stupati u interakcije s memantinom, zbog čega postoji rizik od povećanih razina lijeka 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 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 istraživanjima farmakokinetike jednokratnih doza, u mladih zdravih ispitanika nije uočena relevantna interakcija memantina s gliburidom/metforminom ni s donepezilom.

U kliničkom istraživanju u mladih zdravih dobrovoljaca 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. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti memantinu u trudnoći. Istraživanja u životinja pokazuju sposobnost usporavanja intrauterinog rasta pri razinama izloženosti jednakima ili malo većima od izloženosti u ljudi (vidjeti poglavlje 5.3). Mogući rizik u 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 supstancui, vjerojatno se izlučuje. Žene koje uzimaju memantin ne smiju dojiti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

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

4.8. Neželjeni efekti

U kliničkim istraživanjima blage do teške demencije, koja su obuhvatila 1784 bolesnika liječenih memantinom te 1595 bolesnika koji su uzimali placebo, ukupna učestalost neželjenih efekata pri uzimanju memantina nije se razlikovala od one pri uzimanju placeba; neželjeni efekti su obično bili blagi do umjerene težine. Najčešći neželjeni efekti, 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 %), pospanost (3,4 % vs. 2,2 %) i hipertenzija (4,1 % vs. 2,8 %).

U tablici niže navedeni su podaci o neželjenih efektama prikupljeni u kliničkim istraživanjima memantina i nakon stavljanja lijeka u promet.

Neželjeni efekti su navedeni prema organskim sistemima i prema učestalosti razvrstani na sljedeći način: vrlo česti ($\geq 1/10$), česti ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$), manje česti ($\geq 1/1000$ do $1/100$), rijetki ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$), vrlo rijetki ($\leq 1/10\ 000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Organski sistem	Učestalost	Neželjenih efekata
Poremećaji živčanog sistema	Česti	Omaglica
	Manje česti	Nenormalan hod
	Vrlo rijetki	Napadaji

Organski sistem	Učestalost	Neželjenih efekata
Gastrointestinalni poremećaji	Česti	Zatvor
	Manje česti	Povraćanje
	Nepoznato	Pankreatitis ²
Infekcije i infestacije	Manje česti	Gljivične infekcije
Krvožilni poremećaji	Česti	Hipertenzija
	Manje česti	Venska tromboza/tromboembolija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene lijeka	Česti	Glavobolja
	Manje česti	Umor
Psihijatrijski poremećaji	Česti	Somnolencija
	Manje česti	Konfuzija
	Manje česti	Halucinacije ¹
	Nepoznato	Psihotične reakcije ²

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.

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Razmjerno jako predoziranje (200 mg, odnosno 105 mg/dan tokom 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 centralnim nervnim sistemom (konfuzija, sanjivost, somnolencija, vrtoglavica, agitacija, agresija, halucinacije i poremećen hod) i/ili simptomi gastrointestinalnog porijekla (povraćanje i proljev).

U najekstremnijem slučaju predoziranja, bolesnik je preživio unos ukupno 2000 mg memantina, uz učinke na centralni nervni sistem (koma tokom 10 dana, kasnije diplopija i agitacija). U bolesnika su provedeni simptomatsko liječenje i plazmafereza. Oporavio se 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 centralnim nervnim sistemom, 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 razmotriti pažljivo simptomatsko kliničko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina:

N06DX01 - Pripravci koji djeluju na nervni sistem; Psihoanaleptici; Lijekovi protiv demencije; Ostali lijekovi protiv demencije.

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 istraživanja - Stožerno istraživanje monoterapije u populacije bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (ukupni MMSE skor 3-14 na početku liječenja) obuhvatilo je ukupno 252 ambulantna bolesnika. Ispitivanje je pokazalo povoljne učinke liječenja memantinom u usporedbi s placeboom nakon 6 mjeseci (analiza opserviranih slučajeva ljestvicom CIBIC plus: $p=0,025$; ADCS-ADLsev: $p=0,003$; SIB: $p=0,002$).

Stožerno istraživanje memantina kao monoterapije u liječenju blage do umjerene Alzheimerove bolesti (ukupni MMSE skor 10 do 22 na početku liječenja) obuhvatilo je 403 bolesnika. U bolesnika koji su primali memantin uočen je statistički značajno bolji učinak na primarne pokazatelje ishoda negoli u onih koji su primali placebo: ADAS-cog ($p=0,003$) i CIBIC-plus ($p=0,004$) nakon 24 tjedna (LOCF). U još jedno istraživanje monoterapije u bolesnika s blagom do umjerenom Alzheimerovom bolešću randomizirano je ukupno 470 bolesnika (ukupni MMSE skor 11-23 na početku liječenja). Prospektivno definiranom primarnom analizom nije uočena statistički značajna razlika s obzirom na primarni pokazatelj učinkovitosti nakon 24 sedmice.

Meta-analiza u bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću (ukupni MMSE skor < 20) uključenih u šest placebo nadziranih istraživanja III. faze u trajanju od 6 mjeseci (uključujući istraživanja monoterapije i istraživanja u 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 pogoršanje u sve tri domene uočeno u dvostruko više 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 ravnotežne koncentracije u plazmi u rasponu od 70 do 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol), uz velika interindividualna kolebanja. 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 % s memantinom povezanog materijala u cirkulaciji nalazi u obliku djelatne supstancui. Glavni metaboliti u 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 istraživanju u kojem se peroralno davao ¹⁴C-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. U dragovoljaca s urednom funkcijom bubrega ukupni (Cl_{tot}) iznosi 170 ml/min/1,73 m² a dio ukupnog bubrežnog klirensa ossupstancuuje se lučenjem u bubrežne kanaliće.

Prolaz kroz bubreg obuhvaća i reapsorpciju u bubrežnim kanalićima, vjerojatno posredovanu proteinima za prijenos kationa. Brzina eliminacije memantina u uvjetima alkalnog urina može se smanjiti za faktor 7 do 9 (vidjeti poglavlje 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 alkalinizaciju.

Linearnost

Istraživanja u dobrovoljaca pokazala su da je farmakokinetika linearna u rasponu doza od 10 do 40 mg.

Odnos farmakokinetika/farmakodinamika

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 istraživanja u 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 znaci. Budući da ti učinci nisu uočeni u dugoročnim istraživanjima ni u glodavaca ni u ostalih pokusnih životinja, kliničko značenje tih nalaza nije poznato.

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

U 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 u glodavaca. Kliničko značenje tih nalaza nije poznato.

Pri testiranju memantina standardnim metodama nije uočena genotoksičnost. Nije bilo dokaza o kancerogenosti u cijeloživotnim istraživanjima u miševa i štakora. Memantin se nije pokazao teratogenim u štakora ni u kunića, čak ni pri dozama koje su uzrokovale materinsku toksičnost, a nisu uočeni ni štetni

učinci memantina na plodnost. U štakora je uočeno usporenje fetalnog rasta pri razinama izloženosti koje su bile jednake ili malo veće od onih u čovjeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

Celuloza, mikrokristalna

Kalcij hidrogenfosfat, bezvodni

Karmelozanatrij, umrežena

Silicij dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezij stearat

Ovojnica

Opadry II 45F27505 Grey:

hipromeloza

Polidekstroza

Titanij dioksid (E 171)

Makrogol 4000

Željezo oksid, crni (E 172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu zabilježene.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema posebnih uvjeta čuvanja.

6.5. Vrsta i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)

30 (3x10) filmom obloženih tableta u blisteru (PVC /PVDC//Al)

6.6. Upute o uporabi i rukovanju

Nema posebnih zahtjeva.

7. PROIZVOĐAČ

PLIVA HRVATSKA, d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića, Zagreb

Republika Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA
PLIVA HRVATSKA, d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića, Zagreb
Republika Hrvatska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA PROMET
Pliva d.o.o.
Trg Heroja br. 10, Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA
Datum rješenja: 18.10.2010.

Broj rješenja: 04-07.1-611-6/10

9. DATUM REVIZIJE UPUTE
Datum: 18.10.2010.

