

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. **ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

МЕКСИЯ 10 mg филмирани таблетки
MEXIA 10 mg film-coated tablets

2. **КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

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

Помощно вещество с известно действие:

Лактоза монохидрат.....82,83 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. **ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка.

Бели до почти бели продълговати филмирани таблетки, стеснени в средата, двойно изпъкнали, с делителна черта от двете страни на таблетката.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. **КЛИНИЧНИ ДАННИ**

4.1 **Терапевтични показания**

Лечение на пациенти с умерена до тежка степен на болест 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 бъде започвано, 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 дозирането на мемантин (memantine) трябва да се преоценява регулярно, за предпочитане в рамките на 3 месеца след започване на лечението. След това, клиничната полза от мемантин и поносимостта на пациента към лечението, следва да се преоценяват регулярно, в съответствие с актуалните клинични ръководства. Поддържащото лечение може да продължи, докато терапевтична полза е задоволителна и пациента понася лечението с мемантин. Ако са на лице доказателства за отпадане на терапевтичния ефект или ако пациентът не понася лечението, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с мемантин.

Дозировка

Възрастни:

Титриране на дозата

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

Седмица 1 (ден 1-7):

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20140192</u>
Разрешение № <u>BG/MK/MP-45707</u>
Одобрение № <u>04-04-2019</u>



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

Седмица 2 (ден 8-14):

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

От седмица 4 нататък:

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

Поддържаща доза

Препоръчаната поддържаща доза е 20 mg дневно.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

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

Деца и юноши

Употребата на МЕКСИЯ при деца на възраст под 18 години не се препоръчва, поради липса на данни относно безопасността и ефикасността.

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. При добра поносимост, след най-малко 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.

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 приложението на МЕКСИЯ при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Начин на приложение

МЕКСИЯ трябва да се прилага перорално веднъж дневно, по едно и също време на деня. Филмираните таблетки може да бъдат приемани с или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към 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-аспагат, амантадин, кетамин или декстрометорфан. Тези съединения действат върху същата рецепторна система.



като мемантин, и следователно нежеланите реакции (свързани главно с централната нервна система (ЦНС)) може да бъдат по-чести и по-силно изразени (вж. точка 4.5).

Някои фактори, които може да повишат рН на урината (вж. точка 5.2 "Елиминиране"), може 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*.

В повечето клинични проучвания пациенти със скоро 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.

МЕКСИЯ съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр 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, може да възникнат следните взаимодействия:

- Начинът на действие дава основания да се предполага, че ефектите на L-допа, допаминергичните агонисти и антихолинергичните средства може да бъдат засилени при едновременно лечение с антагонисти на NMDA като мемантин. Ефектите на барбитуратите и невролептиците може 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 за 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 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 повишаване на плазмените нива.
- Има вероятност за понижаване на серумното ниво на хидрохлоротиазид (НСТ), когато мемантин се прилага едновременно с НСТ или с комбинация, която включва НСТ.
- 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, при еднократна доза, при млади здрави доброволци не се наблюдават значими взаимодействия между активните вещества на мемантин и глибурид/метформин или донепезил.

В 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.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за бременни, лекувани с мемантин. Проучванията при животни са показали, че развитието на плода е намалено втрематочно развитие при нива на експозиция, които са идентични или по-високи



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

Фертилитет

Не са отбелязани нежелани реакции на мемантин върху мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Умерена до тежка степен на болестта на Алцхаймер обикновено води до нарушена способност за шофиране и влошава способността за работа с машини. Освен това, МЕКСИЯ повлиява в лека до умерена степен способността за шофиране и работа с машини, така че амбулаторните пациенти трябва да бъдат предупреждавани да внимават много.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клинични проучвания 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 лечение с мемантин, отколкото в групата на лечение с 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%).

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 тежестта.

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани съгласно системно-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 ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органи класове:	Честота:	Нежелана лекарствена реакция:
Инфекции и инфестации	Нечести	Гъбични инфекции
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност към лекарства
Психични нарушения	Чести	Сънливост
	Нечести	Обърканост Халюцинации ¹
	С неизвестна честота	Психотични реакции ²
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност
	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	Панкреатит
Общи нарушения и ефекти на мястото	Чести	Главоболие



на приложение	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 такива случаи се съобщават при пациенти, лекувани с мемантин.

Съобщаване на 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 Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ):

БЪЛГАРИЯ, София 1303, ул. Дамян Груев 8

Тел. +359 2 8903417

ел. поща: bda@bda.bg

уебсайт: www.bda.bg

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 три дни) се свързват 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 пациентите се проявяват симптоми 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 пациента 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 дълготрайни последствия.

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

Лечение:

В случай на 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 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: Психоаналептики. Други лекарства против деменция, АТС код: N06DX01.



Нараства броя 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 може да доведат до нарушено функциониране на невроните.

Клинични проучвания

В 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 (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 (the 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 проучване с мемантин като монотерапия при лека до умерена степен на болестта на Алцхаймер (изходен общ MMSE-резултат при основа 10 до 22) са обхванати 403 пациента. Ефектът при лекуваните с мемантин пациенти е бил статистически значимо по-добър, в сравнение с този при лекуваните с плацебо пациенти, по отношение на основните точки: скала 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 болест на Алцхаймер са рандомизирани общо 470 пациенти (изходен общ MMSE- резултат 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 болестта на Алцхаймер (общ MMSE скор <20) от шест плацебо-контролирани, 6-месечни проучвания, фаза III (включващи проучвания с монотерапия и проучвания при пациенти на постоянна доза ацетилхолинестеразни инхибитори) е установено, 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 са показали статистически значим ефект от мемантин, предотвратяващ влошаването, като два пъти повече третирани 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 μmol) с големи интериндивидуални различия. Когато са прилагани дневни дози от 5 до 30 mg е изчислено средно съотношение цереброспинална течност/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-глудантан, изомерната форма на 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 метаболит.



При проучване с перорално прилаган ^{14}C -мемантин, средно 84% от дозата се възстановяват в рамките на 20 дни, като повече от 99% се екскретират 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 $170 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ и част от общия бъбречен клирънс се реализира чрез тубуларна секреция.

Бъбречният обмен включва също тубуларна резорбция, която вероятно се осъществява от катион-транспортни 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 алкализирани 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 $0,5 \mu\text{mol}$ в кората на фронталния дял при човека.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

При проучвания за токсичност са наблюдавани променливи изменения в очите при повтарящи се дози при гризачи и кучета, но не и при маймуни. Специфичните офталмологични прегледи в 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

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална PH 302

Лактоза DC (Ludipress LCE: Лактоза монохидрат + Повидон 30)

Силициев диоксид, колоиден безводен



Талк
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката
Филмово покритие № 8 (Opadry Y1 7000 White)
HPMC 2910 / Хипромелоза 5 ср (E 464)
Титанов диоксид (E 171)
Макрогол / PEG 400 (E 1521)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.
Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от прозрачно PVC/PE/PVDC/AL фолио.
30 филмирани таблетки / 3 блистера / 1 кутия (10 филмирани таблетки / 1 блистер)
50 филмирани таблетки / 2 блистера / 1 кутия (25 филмирани таблетки / 1 блистер)
100 филмирани таблетки / 4 блистера / 1 кутия (25 филмирани таблетки / 1 блистер)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
Околовръстен път № 36
София 1415, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20140192

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2018

