

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мемантин LEK 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Жълти елипсовидни филмирани таблетки с делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на възрастни 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 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 преоценяват регулярно, в съответствие с настоящите клинични ръководства. Поддържащото лечение може да продължи докато има терапевтична полза и пациентът понася лечението с мемантин. При наличие на доказателства за липса на терапевтичен ефект или ако пациентът не понася лечението, трябва да се обмисли прекратяване на мемантин.

Дозировка

Възрастни

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 таблетки от 10 mg веднъж дневно), както е посочено по-горе.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко нарушена 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 Мемантин LEK при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Мемантин LEK при деца на възраст под 18 години не е установена.
Липсват данни.

Начин на приложение

Мемантин LEK е за перорално приложение.

Мемантин LEK трябва да се прилага веднъж дневно и да се приема по едно и също време всеки ден. Филмираните таблетки могат 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 фактори за епилепсия.

Трябва да се избягва съпътстващата употреба на антагонисти на N-метил-D-аспартат (NMDA), като амантадин, кетамин или декстрометорфан. Тези активни вещества 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 (вижте точка 4.5).

Някои фактори, които могат да повишат рН на урината (вижте 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 тубулна ацидоза (БТА) или тежки инфекции на пикочните пътища, причинени от *Proteus bacteria*.

При 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.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

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 може да бъдат засилени при съпътстващо лечение с антагонисти на NMDA като мемантин. Ефектите на барбитуратите и невролептиците може да бъдат намалени. Съпътстващото приложение на мемантин и спазмолитични лекарствени продукти, дантролен или баклофен може да измени действието им и това да наложи коригиране на дозата.
- Съпътстващата употреба на мемантин и амантадин трябва да се избягва поради риск от фармакотоксична психоза. И двете активни вещества представляват химично сродни антагонисти на NMDA. Същото може да се отнася до кетамин и декстрометорфан (вижте 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 (HCT), 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 (ФК) проучвания с единична 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 доброволци 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 сулфонирането.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на мемантин при бременни жени. Проучвания при животни показват възможност за забавено вътрематочно развитие при нива на експозиция, които са идентични или леко завишени спрямо експозицията при хора (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 в кърмата, но като се има предвид липофилността на веществото, това е твърде възможно. Жените, които приемат мемантин, не трябва да кърмят.

Фертилитет

Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти на мемантин при неклинични проучвания по отношение на фертилитета при мъжки и женски животни.

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 LEK повлиява в малка 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

Обобщение на профила на безопасност

При 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 наблюдаваните 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%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, посочени в таблицата по-долу, са регистрирани по време на клинични проучвания с мемантин и след пускането му на пазара.

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). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Нечести	Гъбични инфекции
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност към лекарства
Психични нарушения	Чести	Сънливост
	Нечести	Обърканост
	Нечести	Халюцинации ¹
	С неизвестна честота	Психотични реакции ²
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност
	Чести	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	Панкреатит ²
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишени функционални чернодробни показатели
	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 Изоларани слугаи, събщавани в постмаркетинговия опит

Болестта на Алцхаймер се свързва с депресия, суицидна идеация и опити за самоубийство. В постмаркетинговия опит при пациенти, лекувани с мемантин се събщават такива реакции.

Събщаване на подозирани нежелани реакции

Събщаването 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 събщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за събщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

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

Симптоми

Случаите на относително голямо предозиране (съответно 200 mg и 105 mg/ден за три дни) се свързват или само 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 пациентът е оцелял след перорален прием на общо 2 000 mg мемантин и са наблюдавани ефекти върху ЦНС (10-дневна кома с последваща диплопия и възбуда). В този случай пациентът е лекуван симптоматично и с плазмозмеза. Пациентът се е възстановил без дълготрайни последствия.

В друг случай на голямо 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.

Овладяване

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 ентерохенатална 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: Психоаналептици; 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

В основно проучване с монотерапия при група пациенти, страдащи от умерена до тежка степен на болестта на Алцхаймер (общ скор от минималния преглед на психичния статус (mini mental state examination, MMSE) на изходно ниво от 3 до 14) са включени 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 чрез интервюиране на клинициста за цялостното му впечатление за промяната (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): $p = 0,003$; набор за оценка на тежки увреждания (severe impairment battery, SIB): $p = 0,002$).

В основно проучване с мемантин като монотерапия при лека до умерена степен на болестта на Алцхаймер (общ MMSE скор на изходно ниво от 10 до 22) са включени 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 първичните крайни точки: скала за оценка на болестта на Алцхаймер (Alzheimer's disease assessment scale, ADAS-cog) ($p = 0,003$) и CIBIC-plus ($p = 0,004$) на 24-та седмица при последното пренесено наблюдение (last observation carried forward, LOCF). При друго проучване с монотерапия на лека до умерена болест на Алцхаймер са рандомизирани общо 470 пациенти (общ MMSE скор на изходно ниво от 11 до 23). При проспективно дефинирания първичен анализ на 24-та седмица не е постигната статистическа значимост на първичната крайна точка ефикасност.

При мета-анализ на пациенти с умерена до тежка степен на болест 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) се установява, че съществува статистически значим ефект в полза на лечението с мемантин за когнитивната, глобалната и функционалната сфера. При пациенти с едновременно влошаване във всичките три сфери, резултатите показват статистически значим ефект на мемантин, като предотвратяващ влошаването. 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 плазмени концентрации на мемантин в стационарно състояние в границите от 70 до 150 ng/ml (0,5 - 1 μmol) с големи интериндивидуални вариации. 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 хора около 80 % от мемантин в циркулацията е под формата на основното 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-адамтан. 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 открива в рамките на 20 дни, като повече от 99 % се екскретира през бъбреците.

Елиминиране

Мемантин се елиминира моноекспоненциално 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 осъществява чрез тубулна секреция.

Бъбречният обмен включва също тубулна резорбция, която вероятно е опосредствана от катион-транспортни белтъци. Степента на бъбречно елиминиране на мемантин в условията на алкална урина може да бъде намалена 7 до 9 пъти (вижте 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 на ден нивото в цереброспиналната течност съответства на стойността на k_i на мемантин (k_i = константа на инхибиране), която е 0,5 μmol във фронталния дял мозъчната кора при човека.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При краткосрочни проучвания върху плъхове мемантин, както другите NMDA-антагонисти, предизвиква невронална вакуолизация и некроза (лезии на Olney) само след дози, водещи до много високи пикови серумни концентрации. Атаксия и други преклинични признаци предшестваха вакуолизацията и некрозата. Тъй като тези ефекти не са наблюдавани при дългосрочни проучвания при гризачи и негризачи, клиничното значение на тези находки не е известно.

При проучвания за токсичност при многократно прилагане са наблюдавани променливи изменения в очите при гризачи и кучета, но не и при маймуни. Специфичните офталмологични 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 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 забавяне 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

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Поливинилов алкохол
Макрогол 3350
Титанов диоксид (E 171)
Талк
Железен оксид, жълт (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий -PVC/PVDC блистери поставени в картонени кутии, съдържащи по 28, 30, 42, 50, 56, 60, 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.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Гърция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/826 /001
EU/1/13/826 /002
EU/1/13/826 /003
EU/1/13/826 /004
EU/1/13/826 /005
EU/1/13/826 /006
EU/1/13/826 /012
EU/1/13/826 /013
EU/1/13/826 /014

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

Дата на първо разрешаване: 22 април 2013 г.

Дата на последното подновяване: 08 януари 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мемантин LEK 20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg мемантинов хидрохлорид (memantine hydrochloride), еквивалентен на 16,62 mg мемантин

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бледочервени елипсовидни филмирани таблетки с делителна черта на едната страна.

Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на възрастни 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 лекарствен 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 преоценяват регулярно, в съответствие с настоящите клинични ръководства. Поддържащото лечение може да продължи докато има терапевтична полза и пациентът понася лечението с мемантин. При наличие на доказателства за липса на терапевтичен ефект или ако пациентът не понася лечението, трябва да се обмисли прекратяване на мемантин.

Дозировка

Възрастни

Титриране на дозата

Препоръчителната начална доза е 5 mg на ден, която постепенно се увеличава през първите 4 седмици от лечението, достигайки препоръчваната поддържаща доза, както следва:

Седмица 1 (ден 1-7):

Пациентът трябва да приема една филмирана таблетка от 5 mg дневно в продължение на 7 дни.

Седмица 2 (ден 8-14):

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

Седмица 3 (ден 15-21):

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

От Седмица 4 нататък (ден 22-28):

Пациентът трябва да приема една филмирана таблетка от 20 mg дневно на 7 дни. Максималната дневна доза е 20 mg на ден.

Поддържаща доза

Препоръчителната поддържаща доза е 20 mg дневно.

Специални популации

Старческа възраст

Въз основа на клиничните проучвания, препоръчителната доза за пациенти на възраст над 65 години е 20 mg на ден, както е посочено по-горе.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко нарушена 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 Мемантин LEK при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Мемантин LEK при деца на възраст под 18 години не е установена. Липсват данни.

Начин на приложение

Мемантин LEK е за перорално приложение.

Мемантин LEK трябва да се прилага веднъж дневно като всеки ден да се приема по едно и също време. 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 фактори за епилепсия.

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

Някои фактори, които могат да повишат рН на урината (вижте 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

тубулна ацидоза (БТА) или тежки инфекции на пикочните пътища, причинени от *Proteus bacteria*.

При 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.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

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 може да бъдат засилени при съпътстващо лечение с антагонисти на NMDA като мемантин. Ефектите на барбитуратите и невролептиците може да бъдат намалени. Съпътстващото приложение на мемантин и спазмолитични лекарствени продукти, дантролен или баклофен може да измени действието им и това да наложи коригиране на дозата.
- Съпътстващата употреба на мемантин и амантадин трябва да се избягва поради риск от фармакотоксична психоза. И двете активни вещества представляват химично сродни антагонисти на NMDA. Същото може да се отнася до кетамин и декстрометорфан (вижте 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 (HCT), когато мемантин се прилага едновременно с HCT или с комбинация, включваща HCT.
- В постмаркетинговия опит има съобщения за изолирани случаи на повишено INR (международно нормализирано ниво) 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) проучвания с единична 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 доброволци 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 сулфонирането.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на мемантин при бременни жени. Проучвания при животни показват възможност за забавено вътрематочно развитие при нива на експозиция, които са идентични или леко завишени спрямо експозицията при хора (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 в кърмата, но като се има предвид липофилността на веществото, това е твърде възможно. Жените, които приемат мемантин, не трябва да кърмят.

Плодовитост

Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти на мемантин при неклинични проучвания по отношение на фертилитета при мъжки и женски животни.

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 LEK повлиява в малка 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

Обобщение на профила на безопасност

При 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 наблюдаваните 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%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, посочени в таблицата по-долу, са регистрирани по време на клинични проучвания с мемантин и след пускането му на пазара.

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). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Нечести	Гъбични инфекции
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност към лекарства
Психични нарушения	Чести	Сънливост
	Нечести	Обърканост
	Нечести	Халюцинации ¹
	С неизвестна честота	Психотични реакции ²
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност
	Чести	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	Панкреатит ²
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишени функционални чернодробни показатели
	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, суицидна идеация и опити за самоубийство. В постмаркетинговия опит 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, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

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

Симптоми

Случаите на относително голямо предозиране (съответно 200 mg и 105 mg/ден за три дни) се свързват или само 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 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 пациентът е оцелял след перорален прием на общо 2000 mg мемантин и са наблюдавани 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 голямо 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.

Овладяване

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 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 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

В основно проучване с монотерапия при група пациенти, страдащи от умерена до тежка степен на болестта на Алцхаймер (общ скор от минималния преглед на психичния статус (mini mental state examination, MMSE) на изходно ниво от 3 до 14) са включени 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 чрез интервюиране на клинициста за цялостното му впечатление за промяната (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): $p = 0,003$; набор за оценка на тежки увреждания (severe impairment battery, SIB): $p = 0,002$).

В основно проучване с мемантин като монотерапия при лека до умерена степен на болестта на Алцхаймер (общ MMSE скор на изходно ниво от 10 до 22) са включени 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 първичните крайни точки: скала за оценка на болестта на Алцхаймер (Alzheimer's disease assessment scale, ADAS-cog) ($p = 0,003$) и CIBIC-plus ($p = 0,004$) на 24-та седмица при последното пренесено наблюдение (last observation carried forward, LOCF). При друго проучване с монотерапия на лека до умерена болест на Алцхаймер са рандомизирани общо 470 пациенти (общ MMSE скор на изходно ниво от 11 до 23). При проспективно дефинирания първичен анализ на 24-та седмица не е постигната статистическа значимост на първичната крайна точка ефикасност.

При мета-анализ на пациенти с умерена до тежка степен на болест 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) се установява, че съществува статистически значим ефект в полза на лечението с мемантин за когнитивната, глобалната и функционалната сфера. При пациенти с едновременно влошаване във всичките три сфери, резултатите показват статистически значим ефект на мемантин, като предотвратяващ влошаването. 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 плазмени концентрации на мемантин в стационарно състояние в границите от 70 до 150 ng/ml (0,5 - 1 μmol) с големи интериндивидуални вариации. Когато се прилагат дневни дози от 5 до 30 mg се изчислява 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 хора около 80 % от мемантин в циркулацията е под формата на основното съединение. Главните метаболити при човека са N-3,5-диметил-глюдантан, изомерната смес на 4- и 6-хидроксид-мемантин и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамтан. 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 открива в рамките на 20 дни, като повече от 99 % се екскретира през бъбреците.

Елиминиране

Мемантин се елиминира моноекспоненциално 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 осъществява чрез тубулна секреция.

Бъбречният обмен включва също тубулна резорбция, която вероятно е опосредствана от катион-транспортни белтъци. Степента на бъбречно елиминиране на мемантин в условията на алкална урина може да бъде намалена 7 до 9 пъти (вижте 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 на ден нивото в цереброспиналната течност съответства на стойността на k_i на мемантин (k_i = константа на инхибиране), която е 0,5 μmol във фронталния дял мозъчната кора при човека.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При краткосрочни проучвания върху плъхове мемантин, както другите NMDA-антагонисти, предизвиква невронална вакуолизация и некроза (лезии на Olney) само след дози, водещи до много високи пикови серумни концентрации. Атаксия и други преклинични признаци предшестваха вакуолизацията и некрозата. Тъй като тези ефекти не са наблюдавани при дългосрочни проучвания при гризачи и негризачи, клиничното значение на тези находки не е известно.

При проучвания за токсичност при многократно прилагане са наблюдавани променливи изменения в очите при гризачи и кучета, но не и при маймуни. Специфичните офталмологични 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 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 забавяне 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

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Поливинилов алкохол
Макрогол 3350
Титанов диоксид (E171)
Талк
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий -PVC/ PVDC блистери поставени в картонени кутии, съдържащи по 28, 30, 42, 56, 98 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Гърция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/826 /007
EU/1/13/826 /008
EU/1/13/826 /009
EU/1/13/826 /010
EU/1/13/826 /011
EU/1/13/826 /015

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

Дата на първо разрешаване: 22 април 2013 г.
Дата на последното подновяване: 08 януари 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, 1526 Ljubljana
Словения

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture
Block No 5
EL-69300 Rodopi
Гърция

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Гърция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Неприложимо

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мемантин LEK 10 mg филмирани таблетки
мемантинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg мемантинов хидрохлорид, еквивалентен на 8,31 mg мемантин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
42 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
112 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Гърция
Тел.: +30 210 66 65 067
Имейл: info@pharmathen.com

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/826 /001 28 филмирани таблетки
EU/1/13/826 /002 30 филмирани таблетки
EU/1/13/826 /003 42 филмирани таблетки
EU/1/13/826 /004 50 филмирани таблетки
EU/1/13/826 /005 56 филмирани таблетки
EU/1/13/826 /006 60 филмирани таблетки
EU/1/13/826 /012 98 филмирани таблетки
EU/1/13/826 /013 100 филмирани таблетки
EU/1/13/826 /014 112 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Мемантин LEK 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мемантин LEK 10 mg филмирани таблетки
мемантинов хидрохлорид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мемантин LEK 20 mg филмирани таблетки
мемантинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg мемантинов хидрохлорид, еквивалентен на 16,62 mg мемантин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
42 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Гърция
Тел.: +30 210 66 65 067
Имейл: info@pharmathen.com

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/826 /007 28 филмирани таблетки
EU/1/13/826 /008 30 филмирани таблетки
EU/1/13/826 /009 42 филмирани таблетки
EU/1/13/826 /010 56 филмирани таблетки
EU/1/13/826 /011 98 филмирани таблетки
EU/1/13/826 /015 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Мемантин LEK 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР ЗА ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мемантин LEK 20 mg филмирани таблетки
мемантинов хидрохлорид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Мемантин LEK 10 mg филмирани таблетки Мемантин LEK 20 mg филмирани таблетки мемантинов хидрохлорид (memantine hydrochloride)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Мемантин LEK и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Мемантин LEK
3. Как да приемате Мемантин LEK
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Мемантин LEK
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Мемантин LEK и за какво се използва

Как действа Мемантин LEK

Memantine LEK съдържа активното вещество мемантинов хидрохлорид.

Мемантин LEK принадлежи към група лекарства, известна като лекарства против деменция. Загубата на паметта при болестта на Алцхаймер се дължи на нарушено изпращане на сигнали в мозъка. Мозъкът съдържа така наречените N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецептори, ангажирани с предаването на нервните сигнали, които са важни за ученето и паметта. Мемантин LEK принадлежи към група лекарства, наречени антагонисти на NMDA-рецепторите. Мемантин LEK действа върху тези NMDA-рецептори, като подобрява предаването на нервните сигнали и паметта.

За какво се използва Мемантин LEK

Мемантин LEK се използва за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка степен на болестта на Алцхаймер.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Мемантин LEK

Не приемайте Мемантин LEK

- Ако сте алергични към мемантинов хидрохлорид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Memantine LEK

- Ако имате или някога сте имали епилептични гърчове
- Ако наскоро сте прекарвали инфаркт на миокарда (сърдечен удар) или ако страдате от застойна сърдечна недостатъчност или от неконтролирана хипертония (високо кръвно налягане).

В тези ситуации лечението трябва внимателно да бъде проследявано и клиничната полза от Мемантин LEK да се преценява редовно от Вашия лекар.

Ако имате бъбречно увреждане (проблеми с бъбреците), Вашият лекар трябва внимателно да проследява бъбречната функция и ако е необходимо да коригира съответно дозите на мемантин.

Едновременната употреба на лекарствените продукти амантадин (за лечение на болестта на Паркинсон), кетамин (вещество, което обикновено се използва като упойка), декстрометорфан (обикновено се използва за лечение на кашлица) и на други NMDA-антагонисти трябва да се избягва.

Деца и юноши

Мемантин LEK не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Мемантин LEK

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта.

По-конкретно, Мемантин LEK може да промени ефектите на следните лекарства, и може да е необходимо Вашият лекар да коригира дозата им:

- амантадин, кетамин, декстрометорфан
- дантролен, баклофен
- циметидин, ранитидин, прокаинамид, хинидин, хинин, никотин
- хидрохлоротиазид (или всякаква комбинация с хидрохлоротиазид)
- антихолинергични средства (вещества, които обикновено се използват за лечение на двигателни нарушения или чревни спазми)
- антиконвулсанти (вещества, които се използват за предотвратяване или лечение на гърчове)
- барбитурати (вещества, които обикновено се използват като приспивателни)
- допаминергични агонисти (вещества като L-допа, бромокриптин)
- невroleптици (вещества, които се използват за лечение на психични нарушения)
- перорални антикоагуланти.

Ако постъпите в болница, уведомете лекуващия лекар, че приемате Мемантин LEK.

Мемантин LEK с храна и напитки

Уведомете Вашия лекар, ако наскоро сте променили или имате намерение да промените драстично хранителния си режим (например от нормална диета към строга вегетарианска диета) или ако страдате от бъбречна тубулна ацидоза (БТА, излишък от вещества, образуващи киселини в кръвта поради нарушена бъбречна функция (лошо функциониране на бъбреците)) или тежки инфекции на пикочните пътища, тъй като може да се наложи корекция в дозата на лекарството.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Мемантин не се препоръчва за употреба при бременни жени.

Кърмене

Жени, приемащи Мемантин LEK, не трябва да кърмят.

Шофиране и работа с машини

Лекарят ще Ви каже дали заболяването позволява безопасно да шофирате и да работите с машини.

Освен това Мемантин LEK може да промени способността Ви за реагиране, което създава опасност при шофиране или работа с машини.

Мемантин LEK съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Мемантин LEK

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Доза

Препоръчителната доза Мемантин LEK за възрастни и пациенти в старческа възраст е 20 mg веднъж дневно. За да се намали рискът от нежелани лекарствени реакции, тази доза се постига постепенно по следната дневна схема на лечение:

седмица 1	половин таблетка от 10 mg
седмица 2	една таблетка от 10 mg
седмица 3	една и половина таблетки от 10 mg
седмица 4 и след това	2 таблетки от 10 mg или една таблетка от 20 mg веднъж на ден

Обикновено началната доза е половин таблетка от 10 mg един път на ден (1 x 5 mg) през първата седмица. Тя се повишава до една таблетка от 10 mg веднъж на ден (1 x 10 mg) през втората седмица и до 1 и половина таблетки веднъж на ден през третата седмица. От четвъртата седмица, обичайната доза е 2 таблетки веднъж дневно (1 x 20 mg).

Доза при пациенти с нарушена бъбречна функция

Ако имате нарушена бъбречна функция, Вашият лекар ще прецени каква доза е подходяща за Вашето състояние. В този случай лекарят трябва да проследява бъбречната Ви функция през определени интервали.

Приложение

Мемантин LEK трябва да се приема през устата веднъж дневно. За да имате полза от лекарството, трябва да го вземате редовно, всеки ден по едно и също време на денонощието. Таблетките трябва да се поглъщат с малко вода. Таблетките могат да се приемат със или без храна.

Продължителност на лечението

Продължавайте да приемате Мемантин LEK, докато имате полза от него. Вашият лекар трябва да преоценява редовно лечението Ви.

Ако сте приели повече от необходимата доза Мемантин LEK

Обикновено приемането на прекалено много Мемантин LEK не би трябвало да Ви навреди. Може да се засилят някои симптоми, посочени в точка 4. „Възможни нежелани реакции“.

- Ако приемете Мемантин LEK в доза, многократно по-висока от предписаната, свържете се с Вашия лекар или потърсете медицинска консултация, тъй като може да се нуждаете от медицинска помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Мемантин LEK

- Ако откриете, че сте забравили да приемете дозата си Мемантин LEK, изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Обикновено, наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са леки до умерени.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Главоболие, сънливост, запек, повишени функционални чернодробни показатели, замаяност, нарушение на равновесието, задух, високо кръвно налягане и свръхчувствителност към лекарства.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Умора, гъбични инфекции, обърканост, халюцинации, повръщане, нарушена походка, сърдечна недостатъчност и съсирек във вена (тромбоза/тромбоемболизъм).

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Гърчове

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- Възпаление на панкреаса, възпаление на черния дроб (хепатит) и психотични реакции.

Болестта на Алцхаймер се свързва с депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство. Тези събития са съобщавани при пациенти, лекувани с мемантин.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Мемантин LEK

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и блистера след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Мемантин LEK

- Активната съставка е мемантинов хидрохлорид.
Всяка 10 mg таблетка съдържа 10 mg мемантинов хидрохлорид, еквивалентен на 8,31 mg мемантин.
Всяка 20 mg таблетка съдържа 20 mg мемантинов хидрохлорид, еквивалентен на 16,62 mg мемантин.
- Другите съставки са:
Ядрото на таблетката: кроскармелоза натрий, колоиден безводен силициев диоксид, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат.

10 mg:

Таблетна обвивка: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E 171), талк, макрогол 3350 и жълт железен оксид (E 172)

20 mg:

Таблетна обвивка: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), талк, макрогол 3350, жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172)

Как изглежда Мемантин LEK и какво съдържа опаковката

Мемантин LEK 10 mg филмирани таблетки представляват жълти елипсовидни филмирани таблетки с делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Мемантин LEK 20 mg филмирани таблетки представляват бледочервени, елипсовидни филмирани таблетки с делителна черта от едната страна. Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

Мемантин LEK 10 mg филмираните таблетки се предлагат в блистери от PVC/PVDC-алуминий, съдържащи по 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 и 112 таблетки.

Мемантин LEK 20 mg филмираните таблетки се предлагат в блистери от PVC/PVDC-алуминий, съдържащи по 28, 30, 42, 56, 98 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Pharmathen S.A., 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Гърция

Производител

Pharmathen S.A., 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Гърция

Pharmathen International S.A., Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Гърция

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Словения

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sandoz n.v./s.a.

Tél/Tel: +32 2 722 97 81

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: + 370 5 2636 037

България

Sandoz d.d Representative office

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz n.v./s.a.

Тел.: + 359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: + +420 225 775 111

Danmark

Sandoz A/S

Tel: + 45 6395 1000

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 08024 902-4513

Eesti

Sandoz d.d. Estonia

Tel: + 372 6652405

Ελλάδα

Sambrook Pharmaceuticals Med SA

800 110 0333 (χωρίς χρέωση) / +30-210-8194280

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.

Tel: + 34 91 740 12 92

France

Sandoz

+33 1 49 64 48 21

Hrvatska

Sandoz d.o.o.

Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

ROWEX LTD

Tel: + 353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S

Tel: + 45 6395 1000

Italia

Sandoz S.p.A.

Tel: + 39 02 96 54 3483

Κύπρος

P.T.Hadjigeorgiou Co Ltd

Τηλ: + 357 – 25372425

Latvija

Sandoz d.d. representative office Latvia.

Tel: + 371 6789 2006

Tel: + 32 2 722 97 81

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: + 36 1 430 2896

Malta

Cherubino LTD

Tel: + 356 21 343 270

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: + 31 (0)36 5241600

Norge

Sandoz A/S

Tlf: + 45 6395 1000

Österreich

Sandoz GmbH

Tel: + 43 5338 200

Polska

Lek SA.

Tel: + 48 /22/ 549 15 43, +48 /22/ 549 07 24

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.

Tel: + 351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL Romania

Tel: + 40 21 407 51 83

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.

Tel: + 386 1 580 3327

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizacna zlozka

Tel: + 421-2/48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S

Puh/Tel: + 45 6395 1000

Sverige

Sandoz A/S

Tel: + 45 6395 1000

United Kingdom

Sandoz Limited

Tel: + 44 1276 698020

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба