

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALCEBA 10 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Memantin hidroklorür..... 10 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum0.05 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz renkte, oblong şeklinde, iki yüzü çentikli ve film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ALCEBA orta ve şiddetli Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

ALCEBA için günlük maksimum doz 20 mg'dır. Tedavi, Alzheimer hastalığı tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir. Tedaviye sadece, hastanın ilaç almasını düzenli olarak izleyecek bir bakıcının varlığında başlanmalıdır. Tanı, güncel rehberler doğrultusunda yapılmalıdır.

Yetişkinler:

Günlük maksimum doz 20 mg'dır. ALCEBA tabletin yan etki oluşturma riskini azaltmak için, idame dozu ilk 3 hafta boyunca, haftada 5 mg'lık artışlarla şu şekilde yapılmalıdır: Tedaviye 5 mg'lık günlük doz (her sabah ½ tablet) ile başlanır ve bir hafta devam edilir. İkinci hafta günde 10 mg (günde 2 kez ½ tablet) ve üçüncü hafta günde 15 mg (sabah 1 tablet ve öğleden

sonra veya akşam ½ tablet) kullanılır. Dördüncü haftadan itibaren tedaviye, günde 20 mg'lık (günde 2 kez 1 tablet) önerilen idame dozu ile devam edilir.

Uygulama şekli:

ALCEBA sadece ağız yolu ile alınır. Tabletler yeterli miktarda su ile çiğnenmeden her gün aynı saatte yutulmalıdır. Doz ayarlaması için gerektiğinde tabletler bölünebilir. Tabletler besin alınmadan bağımsız olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları normal olan ya da hafif bir böbrek yetmezliği olan hastalarda (kan kreatinin düzeyi 130 µmol/litre) doz ayarlaması gerekmez. Orta derecede böbrek yetmezliği olan kişilerde (kreatinin klerensi 40-60 ml/dak/1.73 m²) günlük doz 10 mg'a düşürülmelidir. İleri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 5-29 ml/dak) ALCEBA'nın kullanılması önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ya da orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A ve Child Pugh B) doz ayarlaması gerekmez.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu hastalarda ALCEBA kullanımı tavsiye edilmez.

Pediyatrik popülasyon:

ALCEBA'nın çocuklar ve ergenlik dönemindeki çocuklar üzerindeki güvenilirlik ve etkinliği saptanmamıştır. Bu nedenle kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yapılan klinik çalışmalara göre, 65 yaş üstü hastalara önerilen doz, erişkinlerde uygulandığı biçimde, günde 20 mg'dir (günde 2 kez 10 mg).

4.3. Kontrendikasyonlar

ALCEBA içeriğindeki memantin hidroklorür'e ya da bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda, kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Ciddi böbrek yetmezliği varsa (kreatin klerensi 9ml/dak/1.73 m²'den az),
- Sara (Epilepsi) hastalarında, geçmişinde kasılma (konvülsiyon) öyküsü veya epilepsiye eğilimi olan hastalarda,
- Renal tübüler asidoz (RTA) ya da ciddi bir üriner sistem enfeksiyonlarında (*Proteus* tipi bakterilere bağlı gelişen) veya diyetle köklü değişiklikler (etle beslenirken vejeteryan bir diyetle geçiş gibi) yapıldıysa veya alkali mide tamponlarının çok miktarda alınması, bu durumlarda idrar pH'ı yükseleceğinden ilacın vücuttan atılımı azalacak ve buna bağlı olarak olası yan etkiler artacaktır.
- Birçok klinik çalışmada yeni miyokard enfarktüsü geçiren, kompanse edilmemiş konjestif kalp yetmezliği (NYHA, endeks III-IV) olan veya kontrol edilmemiş hipertansiyonu bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu nedenle, söz konusu kardiyak problemleri olan hastalarda memantin kullanımı hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Eğer böyle hastalarda Memantin kullanılacak ise çok yakın bir takip gereklidir.
- Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- Memantinin etki şekli sebebiyle; L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinergiklerin etkileri, memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldığında artabilir.
- ALCEBA ile birlikte, L-Dopa, dopaminerjik agonist ve antikolinergiklerin ilaçlar birlikte kullanıldığında bu ilaçların etkileri artabilir.
- ALCEBA ile birlikte barbitürat ve nöroleptiklerin kullanılması durumunda bu ilaçların etkileri azalabilir.
- ALCEBA, antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanıldığında, bu ilaçların etkileri artabilir bu yüzden bu ilaçların dozunu yeniden ayarlamak gerekebilir.
- ALCEBA ile birlikte idrar pH'ını değiştiren antiasit grubu ilaçlar (sodyum bikarbonat) ile birlikte kullanılmamalıdır.
- Memantin, kendisi ile aynı renal katyonik sistemi kullanan hidroklorotiyazid, triamteren, simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin ve nikotin gibi ilaçlardan bir tanesi ile birlikte verildiğinde, hem memantin'in hem de kullanılan diğer ilacın kandaki seviyelerinde değişiklikler gözlenebilir. Ancak memantin, hidroklorotiyazid/triamteren kombinasyonu ile birlikte kullanıldığı durumlarda, sadece hidroklorotiyazid'in biyoyararlanımında %20 düşüş gözlenir.
- Pazarlama sonrası deneyimlerde, varfarin ile birlikte kullanan hastalarda izole vakalardaki uluslararası normalleştirme oranı (INO) artışı bildirilmiştir. Nedensel ilişki belirlenmemiş olmasına rağmen oral antikoagulanlar ile birlikte kullanılan hastalarda protrombin zamanı ve INO' nun yakın gözetim altında tutulması tavsiye edilir.
- Yapılan *in vitro* çalışmalarda; memantin, sitokrom P450 enzim sistemi üzerinde inhibisyon yapmadığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak memantin, bu enzimler ile

metabolize olan ilaçların farmakokinetik parametreleri üzerinde değişiklik yapması beklenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ait bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ait bir etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda memantin kullanımıyla ilgili herhangi bir veri yoktur.

Gebelik dönemi

Memantin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermektedir. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Memantin, anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bununla birlikte, lipofilik yapıda bir madde olduğundan memantin'in anne sütüne geçmesi olasıdır. Bu nedenle ALCEBA kullanan kadınların emzirmemesi önerilir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Üreme yeteneği üzerine bir etkisi bildirilmemiştir. Sıçanlarda insanlardaki maruz kalma limitlerine eşit ya da biraz daha fazla olan maruz kalma limitlerinde fetal büyümede azalma bildirilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı genellikle araba kullanma performansını ve makine kullanma yeteneğini azaltır. Bu nedenle ayaktan tedavi gören hastalar, araba veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Orta ve şiddetli demansı olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, advers etkilere ilişkin toplam insidans plasebodan farklılık göstermemiştir ve bu etkilerin genellikle hafif ya da orta

şiddette olduğu gözlenmiştir. Memantin grubunda plasebo grubundan daha yüksek insidans ile en sık oluşan yan etkiler; sersemlik hali, baş ağrısı, kabızlık, uyuklama hali ve hipertansiyondur. Memantin ile yapılan klinik çalışmalarda görülen advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı sıklığına göre aşağıda verilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$) ; yaygın ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ve $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ve $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Genel bozukluklar

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Yorgunluk

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uyuklama hali

Yaygın olmayan: Konfüzyon, halüsinasyonlar¹, libido

Bilinmiyor: Psikotik reaksiyonlar²

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Derin ven trombozu/ tromboembolizm

Gastrointestinal sistem rahatsızlıkları

Yaygın: Kabızlık

Yaygın olmayan: Kusma

Bilinmiyor: Pankreatit²

Enfeksiyonlar

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonları

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Sersemlik hali

Yaygın olmayan: Yürüyüş anormalliği, hipertoni

Çok nadir: Nöbetler

¹Halüsinasyonlar çoğunlukla şiddetli Alzheimer hastalarında gözlemlenmiştir.

²Pazarlama sonrası deneyimde izole vakalar bildirilmemiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Birkaç doz aşımı vakası yaşanmıştır. Aşırı dozda (400 mg Memantin) ilacı kendi rızası ile alan bir hasta yaşamaya devam etmiştir. Hasta da huzursuzluk, psikoz, halüsinasyon görme, kasılma, uyuklama, dalgınlık ve bilinç kaybı gibi santral sinir sistemi ile ilgili belirtiler gözlenmiş ancak bu belirtiler kalıcı olmadan kaybolmuştur.

Doz aşımı tedavisi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer anti-demans ilaçları

ATC kodu: N06DX01

Özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerindeki glutamaterjik nörotransmisyon fonksiyon bozukluğunun, nörodejeneratif demanslarda semptomların belirmesi ve de hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu dair gittikçe artan sayıda kanıt mevcuttur.

Memantin; voltaja bağlı, orta afiniteli ve kompetitif olmayan bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. Patolojik olarak yükselmiş glutamat seviyelerinin nöron işlev kaybına yol açabilen etkilerini modüle eder.

Klinik çalışmalar: Orta ile şiddetli Alzheimer hastalığı (mini mental durum incelemesi (MMSE) başlangıçtaki toplam skor 3-14) olan hasta popülasyonlarında asıl monoterapi çalışmaları, ayakta tedavi gören toplam 252 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışma, 6. ayda plaseboya kıyasla memantin tedavisinin olumlu etkilerini ortaya koymuştur: (gözlenen vakaların analizinde klinisyenin görüşmeye dayalı değişim izlenimi (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer hastalığı ortak çalışma-gündelik yaşam etkinlikleri (ADCS-ADL sev): $p=0,003$; Şiddetli bozukluk bataryası (SIB): $p=0,002$)

Hafif ile orta dereceli Alzheimer hastalığının (MMSE başlangıçtaki toplam skoru 10-22) tedavisinde memantin asıl monoterapi çalışmaları toplam 403 hasta üzerinde yapılmıştır. Birincil bitiş noktasındaki sonuçlarda memantin ile tedavi edilen hasta grubu plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir: 24. haftadaki (LOCF: son gözlemin ileriye taşınması) Alzheimer hastalığının değerlendirme skalası (ADAS-cog) ($p=0,003$) ve CIBIC-plus ($p=0,004$). Hafif ile orta şiddetli Alzheimer hastalığındaki diğer bir monoterapi çalışmasında toplam 470 hasta (MMSE ana çizgideki toplam skor 11-23) randomize seçilmiştir. 24. haftadaki birincil etkinlik bitiş noktasında, istatistiksel olarak anlam taşıyan bir değere ulaşılmamıştır.

Orta ile şiddetli Alzheimer hastalığı olan (MMSE toplam skor < 20) hastalarda yapılan, Faz III, plasebo kontrollü, 6 aylık altı çalışmanın (monoterapi çalışmaları ve asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kararlı dozları ile hastalarda yapılan çalışmalar da dahil olmak üzere) meta-analizi; kavramsal, global ve fonksiyonel alanlar için memantin tedavi desteğinin istatistiksel açıdan önemli etkisi olduğunu gösterir. Hastalarda her üç alanda da eşzamanlı kötüleşme görüldüğünde, plasebo uygulanan hastalarda memantin uygulanan hastalara oranla yaklaşık iki katına yakın (%21-%11, $p < 0,0001$) bir kötüleşme olduğunu gösteren sonuçlar, kötüleşmenin önlenmesinde memantin istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Memantin yaklaşık %100'lük mutlak biyoyararlanıma sahiptir. Memantin'in %45'i plazma proteinlerine bağlanır. İnsanlarda dolaşımdaki memantinle ilişkili maddelerin %80'i ana bileşik biçimindedir. Memantin terminal yarı ömrü $t_{1/2}$ 60-100 saattir. Monoeksponansiyel biçimde elimine olur.

Emilim

Memantin yaklaşık %100'lük biyoyararlanıma sahiptir. Memantin, t_{maks} değeri 3-8 saattir ve emilimi gıda alımından etkilenmez.

Dağılım

Günlük 20 mg'lık dozlar ile memantin denge konsantrasyonlarına (70-150 ng/ml) ulaşabilmekte ve söz konusu değerler, bireyler arasında önemli değişiklikler göstermektedir.

Günlük 5-30 mg'lık dozlar alındığında, ortalama beyin omurilik sıvısı (BOS)/serum oranı 0.52 olarak hesaplanmıştır. Dağılım hacmi yaklaşık 10 L / kg'dır. Memantin'in plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık olarak %45'dir.

Biyotransformasyon

Oral yoldan uygulanan memantin dozunun %80'i değişmemiş ilaç olarak kanda saptanmıştır. Memantin, insanlardaki ana metabolitleri; N-3,5-dimetil-gludantan, 4-ve6-hidroksi-memantin izomerik karışımı ve 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantandır. Bu metabolitlerin hiçbirinin NMDA-antagonisti aktivitesi yoktur. Yapılan *in vitro* çalışmalarda, sitokrom P450 sistemi tarafından katalizlenen herhangi bir reaksiyon tespit edilmemiştir. ¹⁴C-memantin ile ilgili yapılan bir çalışmada, alınan dozun yaklaşık %84'ü, 20 gün içinde idrarda saptanmıştır.

Eliminasyon

Memantin'in, terminal yarı ömrü $t_{1/2}$ 60-100 saattir. Normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerde yapılan çalışmalarda, toplam klerens 170 ml/dak/1.73 m²'dir. Söz konusu klerensin, tubuler sekresyon ve tubuler reabsorpsiyon aracılığı ile gerçekleştiği anlaşılmıştır. Memantin'in renal eliminasyon hızı idrarın alkali (pH = 7-9) olduğu durumlarda azalabilir.

İlaç idrar pH'ını yükselten durumların varlığında dikkatle izlenmelidir. Diyetteki köklü değişimler (örneğin, etten zengin bir diyetten vejeteryan bir diyete geçiş gibi), alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınması, renal tübüler asidoz ya da *Proteus bacteria*'nın neden olduğu ciddi üriner sistem enfeksiyonları idrar pH'ını yükselten faktörlerdir.

Doğrusallık /doğrusal olmayan durum

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, 10-40 mg'luk dozlarda lineer farmakokinetik gösterdiği saptanmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan, köpek ve maymunlarda *oral, s.c., i.p., i.v.* gibi farklı ilaç veriliş yolları ile memantinin prelinik toksikolojik çalışmaları yapılmıştır. Sonuçlar tüm veriliş yollarında da birbirine benzer bulunmuştur.

İlacın akut toksisitesi sıçan ve farelerde denenmiştir. Ataksi, tremor, prone pozisyonu ve bradipne gibi toksik semptomlar ilaç veriliş yollarının tümünde ortaya çıkmıştır. Köpeklerde yapılan akut oral toksisite çalışmalarında da sadece ataksi, tremor, prone pozisyonu ve bradipne gibi santral sinir sistemi belirtileri görülmüştür. Köpeklerde 5mg/kg dozda hafif ataksi, 25 mg/kg dozda tremor ve minor nöbet, 50 mg/kg dozda tedavinin ikinci gününde yalnızca erkek köpek ölürken, 75 mg/kg dozdaki tedavinin altıncı saatinde her iki cins de ölmüştür. Çalışma sonucunda hayatta kalan deney hayvanlarında 3 gün içerisinde iyileşme görülmüştür. Tedaviden 14 gün sonra ise kalıcı hiçbir değişiklik görülmemiştir. Memantin'in tekrarlanan doz toksisite çalışmaları sonucunda tüm türlerde göze çarpan en önemli belirtisi, ataksi, yiyecek tüketimindeki artışa ve değişikliğe bağlı olmayan vücut ağırlığındaki azalmadır. Pek çok toksikolojik bulgunun ise türlere özgü ve terapötik dozun üstündeki dozlarda görüldüğü öngörülmektedir.

Memantin'in mutajenik etkisi yoktur. Fare ve sıçanlarda yapılan karsinojenite çalışmalarında histopatolojik bulgulara rastlanmamıştır. Neoplastik lezyonların tipinde ve yoğunluğunda tedavi ve kontrol grupları arasında fark görülmemiştir. Bu nedenle, memantin'in kanserojenik etkisi olmadığını düşünülmektedir.

Memantin'in üreme toksisitesi üzerine etkisi sıçanlarda 2, 6 ve 18 mg/kg/gün dozlarında denenmiştir. 18mg/kg/gün ve nadiren 6mg/kg/gün dozundaki tedavide yalnızca yiyecek tüketiminde bir azalma ve vücut ağırlığında bir artış gözlenmiştir. 18 mg/kg/gün dozlarında fötusun intrauterin gelişiminde bir azalma riski olabileceği görülmüştür. Benzer deneyler tavşanlar üzerinde de yapılmıştır ve sonuçta memantin'in üreme üzerine spesifik bir yan etkisi gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz,
Karmelloz sodyum,
Kolloidal susuz silika,
Talk
Magnezyum stearat
Polyvinilalkol polietilen glikol polimeri,
Polidekstroz,
Kaolin,
Polietilen glikol 400
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PVC/Al blisterde 100 film tablet.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik'lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

HELBA İlaç İç ve Dış San Tic. Ltd. Şti.

Adres: Öveçler 68. Sok. No:5/2 Çankaya/Ankara

Tel: (0 312) 478 88 08

Fax: (0 312) 478 06 65

e-mail: helba@helba.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI):

228 / 24

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 31/ 12 / 2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:-