

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CERAMİN 10 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Memantin hidroklorür 10.00 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 109.50 mg
(Spray dried laktoz)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz renkli, merkeze doğru incelen oblong şeklinde, bikonveks, iki yüzü çentikli film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, Alzheimer hastalığı tanı ve tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir. Tedaviye sadece, hastanın ilaç almasını düzenli olarak izleyecek bir bakıcının varlığında başlanmalıdır. Tanı, güncel rehberler doğrultusunda yapılmalıdır.

Yetişkinler: Maksimum günlük doz 20 mg'dır. Yan etki riskini azaltmak için, idame dozu ilk üç hafta boyunca, haftada 5 mg'lık artışlarla şu şekilde yapılmalıdır:

Tedaviye 5 mg'lık günlük dozla başlanır (sabahları ½ tablet) 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:

CERAMİN film tabletler yeterli miktar sıvı ile çiğnenmeden her gün aynı saatte yutulmalıdır.

Doz ayarlaması için, gerektiğinde tabletler bölünebilir.

Tabletler besin alımından bağımsız olarak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları normal olan veya hafif derecede böbrek yetmezliği bulunan kişilerde (serum kreatinin düzeyi 130 mmol/L'ye kadar) 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) günlük doz 10 mg olmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ya da orta dereceli karaciğer fonksiyonu olan hastalarda (Child-Pugh A ve Child-Pugh B) doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Bu hastalarda CERAMİN kullanımı tavsiye edilmez.

Pediyatrik popülasyon:

Memantin çocuklar ve adolesanlar üzerindeki etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmamıştır, bu nedenle kullanılması tavsiye edilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yapılan klinik çalışmalara göre, 65 yaş üstü hastalara önerilen doz, yukarıda anlatıldığı şekilde, günde 20 mg'dır (günde 2 kez 10 mg).

4.3 Kontrendikasyonlar

CERAMİN, memantine veya ürünün formülünde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İleri derecede böbrek yetmezliği olan kişilerde (kreatinin klerensi 9 ml/dak/1.73 m²'den az) kullanımına ait yeterli veri bulunmadığından, tedavi önerilmez.

Epilepsisi, geçmişinde konvülsiyon öyküsü veya epilepsiye eğilimi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Amantadin, ketamin veya dekstrometorfan gibi N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonistleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bu bileşikler memantin ile aynı reseptör sistemine etki edip, advers etkilerin (özellikle santral sinir sistemi ile ilişkili olanlar) daha sık ya da daha kuvvetli görülmesine sebep olabilir.

İdrar pH'sını yükselten bazı faktörler, hastanın dikkatli izlenmesini gerektirebilir. Bu faktörler, diyetteki köklü değişim (örneğin et yeme alışkanlığı olan bir kişinin vejeteryan diyetine geçmesi gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınmasını içerir. İdrar pH'sı ayrıca renal tübüler asidoz (RTA) veya *Proteus bacteria*'nın neden olduğu ciddi üriner sistem enfeksiyonları ile de yükselebilir.

Birçok klinik çalışmada; yakın tarihte geçirilmiş miyokard infarktüsü, kompanse edilmemiş konjestif kalp yetmezliği (New York Kalp Cemiyeti (NYKC) endeks 3-4) veya kontrol edilmemiş hipertansiyonlu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak; sınırlı veri mevcut olduğundan, bu durumdaki hastalar yakından takip edilmelidir.

Tabletler laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Memantin farmakolojik etkileri ve etki mekanizması nedeni ile aşağıdaki etkileşimler oluşabilir:

- Memantin etki şekli nedeniyle; L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinergiklerin etkileri, memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldığında artabilir. Barbitüratlar ve nöroleptiklerin etkileri azalabilir. Memantin antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanımı; etkilerini artırabilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.

- Farmakotoksik psikoz riski nedeni ile memantin amantadin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Her iki madde de NMDA-antagonistidir. Aynı durum, ketamin ve dekstrometorfan için de geçerli olabilir. Memantin ile fenitoin kombinasyonunun oluşturduğu olası riske ilişkin, basılı bir vaka raporu mevcuttur.
- Amantadin ile aynı renal katyonik nakil sistemini kullanan simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin ve nikotin de muhtemel olarak memantin ile etkileşip, plazma düzeyinde artış riski oluşturabilir.
- Memantin, hidroklorotiyazid (HCTZ) veya HCTZ’li herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, HCTZ serum seviyesinde azalma muhtemeldir.
- Nedensel ilişki belirlenmiş olmamasına rağmen oral antikoagülanlar ile birlikte kullanılan hastalarda protrombin zamanı ve uluslararası normalleştirme oranının (INR) yakın gözetim altında tutulması tavsiye edilir.

Memantin; CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin içeren monoksijenaz, epoksit hidrolaz veya sülfasyonunu in vitro olarak inhibe etmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

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 göstermemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Memantin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak, maddenin lipofilitesi nedeni ile bunun olması muhtemeldir. Bu nedenle, memantin kullanan kadın hastalar emzirmemelidir.

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 performansının veya makine kullanma yeteneğinin azalmasına neden olabilir. Buna ilave olarak, memantin reaktiviteyi değiştirebilir. Bu nedenle ayakta tedavi gören hastaların, araba veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmaları gerekmektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Orta ve şiddetli demansı olanlarda yapılan klinik çalışmalarda, advers etkilere ilişkin toplam insidans plasebodan farklılık göstermemiştir ve bu advers 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 ve sıklığına göre aşağıda verilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın: ($\geq 1/100 - < 1/10$); yaygın olmayan: ($\geq 1/1000 - < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Sersemlik hali

Yaygın olmayan: Yürüyüş anormalliği

Çok seyrek: Nöbetler

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Kabızlık

Yaygın olmayan: Kusma

Bilinmiyor: Pankreatit²

Enfeksiyonlar

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonları

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Venöz tromboz/tromboembolizm

Genel bozukluklar

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Yorgunluk

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uyuklama hali

Yaygın olmayan: Konfüzyon hali, halüsinasyonlar¹

Bilinmiyor: Psikotik reaksiyonlar²

¹Halüsinasyonlar çoğunlukla şiddetli Alzheimer hastalığı olanlarda gözlenmiştir.

²Pazarlama sonrası deneyimde izole vakalar bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda semptomlara yönelik tedavi düzenlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti demans ilaçlar

ATC Kodu: N06DX01

Özellikle NMDA reseptörlerindeki glutamaterjik nörotransmisyon fonksiyon bozukluğunun, nörodejeneratif demanslarda semptomların belirmesi ve de hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu dair gittikçe artan kanıtlar mevcuttur.

Memantin; voltaja bağı, orta afiniteli ve kompetitif olmayan bir NMDA reseptör antagonistidir. Patolojik olarak yükselmiş glutamat seviyelerinin nöron işlev kaybına yol açabilen etkilerini modüle eder.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Memantin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %100'dür. t_{max} değeri 3-8 saattir. Memantin emilimi gıda alımından etkilenmez.

Dağılım:

Günlük olarak alınan 20 mg dozlar ile, 70-150 ng/ml (0.5-1 μ mol) arasında kişiden kişiye büyük değişim gösteren sabit durum plazma konsantrasyonları elde edilir. 5-30 mg'lık günlük dozlar alındığında, ortalama beyin omurilik sıvısı (BOS)/serum oranı 0.52 olarak hesaplanmıştır. Dağılım hacmi yaklaşık 10 l/kg'dır. Memantin %45'i plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda dolaşımdaki memantinle ilişkili maddelerin %80'i ana bileşik biçimindedir. İnsanlardaki ana metabolitler N-3,5-dimetil-gludantan, 4- ve 6-hidroksi-memantin izomerik karışımı ve 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantandır. Bu metabolitlerin hiçbirinin NMDA-antagonisti aktivitesi yoktur. Sitokrom P450 enzimlerinin katalizlediği metabolizma *in vitro* olarak tespit edilmemiştir.

Oral yoldan alınan 14 C-memantin ile ilgili yapılan bir çalışmada, %99'dan fazlası renal yoldan olmak üzere, verilen dozun ortalama %84'ü 20 gün içinde atılmıştır.

Eliminasyon:

Mono-eksponansiyel olarak atılan memantin, terminal yarı ömrü ($t_{1/2}$) 60-100 saattir. Normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerde, toplam klerens (Cl_{tot}) 170 ml/dak/1.73 m^2 'dir ve toplam renal klerensin bir kısmı tübüler sekresyon ile sağlanır.

Renal klerens, muhtemelen katyon nakil proteinleri vasıtasıyla, tübüler geri emilimi de içerir. Memantin renal eliminasyon oranı, alkali idrar koşullarında 7-9 faktör azaltılabilir. İdrar alkalizasyonu, diyetdeki köklü bir değişim (örneğin et yeme alışkanlığı olan bir kişinin vejeteryan diyetine geçmesi gibi) veya alkali mide tamponlarının fazla miktarda alınması ile oluşabilir.

Doğrusallık:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçanlar üzerinde yapılan kısa süreli çalışmalarda, diğer NMDS-antagonistleri gibi memantin de nöronal vakülizasyon ve nekrozu, sadece dozlar çok yüksek doruk serum konsantrasyonlarına ulaştığında indükledi. Ataksi ve diğer prelinik belirtiler, vakülizasyon ve nekrozun önünde yer almaktadır. Kemirgenler ve kemirgen olmayanlar üzerinde yapılan uzun süreli çalışmalarda bu etkiler gözlenmediğinden, bu bulguların klinik olarak ilgisi bilinmemektedir.

Yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmalarında kemirgenler ve köpeklerde sürekli olarak oküler değişiklikler gözlendi, ancak maymunlarda gözlenmedi. Memantin ile yapılan klinik çalışmalardaki spesifik oftalmoskopik incelemeler herhangi bir oküler değişiklik göstermemektedir.

Kemirgenlerde, lizozomlarda memantin toplanmasına bağı olarak, pulmoner makrofajlarda fosfolipidoz gözlendi. Bu etki, katyonik amfifilik özelliği olan diğer ilaçlardan bilinmektedir. Akciğerlerde görülen bu toplanma ve vakülizasyon arasında muhtemel bir ilişki ihtimali

vardır. Bu etki sadece, kemirgenlerde yüksek dozlarda gözlemlendi. Bu bulguların klinik olarak ilgisi bilinmemektedir.

Standart miktar tayini testleriyle memantin test edilmesini takiben genotoksisite gözlenmemiştir. Fareler ve sıçanlar üzerinde yaşam süresince devam ettirilen çalışmalarda, karsinogenisiteye rastlanmamıştır.

Memantin sıçanlar ve tavşanlar üzerinde teratojenik değildir ve fertilitede memantin advers etkileri bildirilmemiştir. Sıçanlarda, insan maruz kalmasına eşit ya da çok az yüksek maruz kalmada, fetal büyümede azalma bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet:

Mikrokristalin selüloz PH 112

Laktoz monohidrat (Spray dried laktoz)

Koloidal silikondioksit

Talk

Magnezyum stearat

Film kaplama:

Kollicoat MAE 100P

Simetikon (Dimetikon) Emülsiyonu (%30)

Triasetin

Kollicoat MAE 100P; Metakrilik Asit –Etil Akrilat Kopolimeri (1:1 oranında), Sodyum Lauril Sülfat ve Polisorbitat 80 içerir.

6.2 Geçimsizlikler

Bugüne kadar belirlenmiş herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

100 film tablet içeren, PVDC-Al folyo blister ve karton kutu ambalaj

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : ASET İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adresi : Büyükdere Cad. Dereboyu Sk. Zağra İş Merkezi C Blok Maslak - İstanbul

Tel : (212) 285 26 70

Faks : (212) 285 01 81

8. RUHSAT NUMARASI

224/13

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.04.2010

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ