Memantine Accord

Accord Healthcare AB

Filmdragerad tablett 20 mg
(blekröda till grå-röda, avlånga dragerade tabletter med brytskåra, märkta med "MT" delat av brytskåran på ena sidan och "20" delat av brytskåran på den andra sidan, 8,0 x 14,5 mm)

Övriga medel vid demenssjukdomar.

Aktiv substans:
Memantin

ATC-kod:
N06DX01

Läkemedel från Accord Healthcare AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-01-10

Indikationer

Behandling av patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll

Dosering

Dosering
Behandlingen ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av Alzheimers demens. Terapin ska endast startas om det finns en vårdare som regelbundet övervakar patientens läkemedelsintag. Diagnos bör ställas enligt gällande riktlinjer. Tolerabiliteten och doseringen av

memantin bör regelbundet utvärderas, helst inom tre månader efter behandlingens start. Därefter bör den kliniska nyttan och patientens tolerabilitet regelbundet utvärderas enligt gällande riktlinjer. Underhållsbehandling kan pågå så länge behandlingseffekten är gynnsam och patienten tolererar behandling med memantin. Utsättning av memantin bör övervägas då behandlingseffekt inte längre uppnås eller då patienten inte tolererar behandlingen.
Vuxna
Dostitrering
Den maximala dygnsdosen är 20 mg per dag. För att minska risken för biverkningar uppnås underhållsdosen genom en titreringsökning med 5 mg i veckan under de första 3 veckorna enligt följande: Andra tablettstyrkor finns tillgängliga för upptitrering.
Vecka 1 (dag 1-7):
Patienten ska ta en 5 mg filmdragerad tablett per dag i 7 dagar.

Vecka 2 (dag 8-14):
Patienten ska ta en 10 mg filmdragerad tablett per dag i 7 dagar.
Vecka 3 (dag 15-21):
Patienten ska ta en 15 mg filmdragerad tablett per dag i 7 dagar.

Från vecka 4 och framåt: Patienten ska ta en 20 mg filmdragerad tablett en gång per dag.

Underhållsdos
Den rekommenderade underhållsdosen är 20 mg per dag.

Äldre
Baserat på de kliniska studierna är den rekommenderade dosen för patienter över 65 års ålder 20 mg per dag enligt ovanstående beskrivning.

Nedsatt njurfunktion
Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) krävs ingen dosjustering. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) ska den dagliga dosen vara 10 mg per dag. Efter minst 7 dagars behandling och om dosen tolereras väl kan dosen ökas upp till 20 mg per dag enligt standardiserat titreringsschema. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 5-29 ml/min) bör daglig dos vara 10 mg per dag.

Nedsatt leverfunktion
Hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och Child-Pugh B) behövs ingen dosjustering. Data avseende användning av memantin till patienter med svårt nedsatt leverfunktion saknas. Administrering av Memantine Accord rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Barn och ungdomar
Memantine Accord rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Administreringssätt
Memantine Accord ska administreras en gång dagligen och ska tas vid samma tidpunkt varje dag. De filmdragerade tabletterna kan tas med eller utan föda.

Varningar och försiktighet

Försiktighet rekommenderas hos patienter som lider av epilepsi, med tidigare anamnes på kramper eller hos patienter predisponerade för epilepsi.

Samtidig användning av N-methyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister såsom amantadin, ketamin eller dextrometorfan bör undvikas. Dessa föreningar verkar i samma receptorsystem som memantin, varför biverkningar (i huvudsak relaterade till det centrala nervsystemet (CNS) kan förekomma oftare eller mer uttalat (se även Kontraindikationer).

Vissa faktorer som kan höja urinens pH (se avsnitt Farmakokinetik "Eliminering") kan göra det nödvändigt med noggrann övervakning av patienten. Dessa faktorer inkluderar drastiska förändringar av kosten, t.ex. en övergång från kost innehållande kött till enbart vegetarisk kost, eller ett stort intag av medel för neutralisering av magsyran. Urinens pH kan även höjas genom tillstånd av renal tubulär acidos (RTA) eller allvarliga urinvägsinfektioner med *proteusbakterier*.
I de flesta kliniska försök har patienter med nyligen genomgången myokardinfarkt, dekompenserad hjärtinsufficiens (NYHA III-IV) eller obehandlad hypertoni exkluderats. Till följd av detta finns endast begränsade uppgifter tillgängliga och patienter med dessa tillstånd bör övervakas noga.
Hjälpämne
Memantine Accord innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption, bör inte använda detta läkemedel.

Interaktioner

På grund av de farmakologiska effekterna och verkningsmekanismen för memantin kan följande interaktion er inträffa:

- Verkningsmekanismen tyder på att effekterna av L-dopa, dopaminerga agonister och antikolinergika kan förstärkas genom samtidig behandling med NMDA-antagonister såsom memantin. Effekten av barbiturater och neuroleptika kan minska. Samtidig tillförsel av memantin och antispasmolytika, dantrolen eller baklofen, kan förändra effekten av dessa och en dosjustering kan vara nödvändig.
- Samtidig användning av memantin och amantadin bör undvikas på grund av risken för farmakotoxisk psykos. Båda föreningarna är kemiskt besläktade NMDA-antagonister. Detsamma kan gälla för ketamin och dextrometorfan (se även Varningar och försiktighet). Det finns en publicerad fallrapport om en möjlig risk även för kombinationen memantin och fenytoin.
- Andra aktiva substanser såsom cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin och nikotin som använder samma renala katjonaktiva transportsystem som amantadin kan eventuellt också interagera med memantin med en potentiell risk för ökade plasmanivåer.
- Serumkoncentrationen av hydroklortiazid (HKT) kan eventuellt reduceras när memantin administreras tillsammans med HKT eller något kombinationspreparat innehållande HKT.
- Efter introduktion på marknaden har enskilda fall av förhöjda INR-värden (international normalized ratio) rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med warfarin. Även om ett kausalt samband inte kunnat fastställas, rekommenderas att noggrant monitorera PK-INR-värden hos patienter som samtidigt behandlas med perorala antikoagulantia.

I enkeldos farmakokinetiska (PK) studier med unga friska individer har ingen relevant interaktion mellan aktiva substanser mematin och glyburid/metformin eller donepezil observerats.

I en klinisk studie med unga friska frivilliga har ingen relevant effekt av memantin på galantamins farmakokinetik observerats.

Memantin hämmar inte CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavininnehållande monooxygenas, epoxidhydrolas eller sulfatering *in vitro*.

Graviditet

Graviditet

För memantin saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder på en potential för minskad intrauterin tillväxt vid exponeringsnivåer som är identiska eller något högre än vid human exponering (se Prekliniska uppgifter). Eventuell risk för människa är inte känd. Memantin bör inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om memantin utsöndras i human bröstmjölk men med hänsyn till att substansen är lipofil inträffar detta förmodligen. Kvinnor som tar memantin bör inte amma.

Fertilitet

Inga biverkningar av memantin har observerats vid prekliniska fertilitetsstudier på hanar och honor.

Trafik

Måttlig till svår Alzheimers sjukdom försämrar vanligtvis förmågan att framföra fordon och att använda maskiner. Vidare har memantin en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, varför polikliniska patienter bör uppmanas att vara speciellt försiktiga.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier av mild till svår demens, omfattande 1 784 patienter behandlade med memantin och 1595 patienter behandlade med placebo, skilde sig inte den totala incidensen av biverkningar mellan memantin och placebo; biverkningarna var vanligtvis av mild till måttlig svårighetsgrad. De mest frekvent förekommande biverkningarna som uppträdde med en högre incidens i memantin-gruppen än i placebogruppen var yrsel (6,3 % jämfört med 5,6 %), huvudvärk (5,2 % jämfört med 3,9 %), förstoppning (4,6 % jämfört med 2,6 %), somnolens (3,4 % jämfört med 2,2 %) och hypertoni (4,1 % jämfört med 2,8 %).

Följande biverkningar, listade i tabellen nedanför, har ackumulerats i kliniska studier med memantin samt efter introduktion på marknaden. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell med biverkningar

Biverkningar rankas enligt ett organklassificeringssystem med följande konvention: mycket vanlig (≥1/10), vanliga (≥1/100 <1/10), mindre vanlig (≥1/1 000 <1/100), sällsynta (≥1/10 000 <1/1000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem klass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Svampinfektioner
Immunsystemet	Vanliga	Läkemedelsöverkänslighet

Psykiska störningar	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Somnolens Konfusion Hallucinationer1 Psykotiska reaktioner2
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta	Yrsel Balanssjukdomar Gångrubbning Kramper
Hjärtat	Mindre vanlig	Hjärtsvikt
Blodkärl	Vanliga Mindre vanliga	Hypertoni Venös trombos/tromboembolism
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Förstoppning Kräkning Pankreatit2
Lever och gallvägar	Vanliga Ingen känd frekvens	Förhöjda leverfunktionstester Hepatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga Mindre vanliga	Huvudvärk Trötthet

[1] Hallucinationer har i huvudsak observerats hos patienter med svår Alzheimers sjukdom.

[2] Enskilda fall rapporterade efter introduktion på marknaden.

Beskrivning av valda biverkningar

Alzheimers sjukdom har associerats med depression, självmordstankar och självmord. Efter marknadsintroduktion har sådana fall rapporterats hos patienter behandlade med memantin.

Överdosering

Det finns endast begränsad erfarenhet beträffande överdosering från kliniska studier och från erfarenheter efter introduktion på marknaden.

Symtom: Relativt stora överdoser (200 mg respektive 105 mg/dag i 3 dagar) har associerats med antingen endast symtom på trötthet, svaghet och/eller diarré eller inga symtom. I fall med överdoser under 140 mg eller okända doser uppvisade patienterna symtom från centrala nervsystemet (konfusion, dåsighet, somnolens, svindel, agitation, aggression, hallucinationer och gångrubbning) och/eller från magtarmkanalen (kräkningar och illamående).

I det mest extrema fallet av överdosering överlevde patienten det perorala intaget på totalt 2 000 mg memantin med effekter på centrala nervsystemet (koma i 10 dagar och senare diplopi och agitation). Patienten erhöll symtomatisk behandling och plasmaferes. Patienten återhämtade sig utan några bestående följdsjukdomar.
I ett annat fall med stor överdosering överlevde också patienten och återhämtade sig. Patienten erhöll 400 mg memantin peroralt och upplevde symtom från centrala nervsystemet såsom rastlöshet, psykos, visuella hallucinationer, ökad krampbenägenhet, somnolens, domningar och medvetslöshet.

Behandling: I händelse av överdosering ska behandlingen vara symtomatisk. Det finns ingen specifik antidot mot intoxikation eller överdosering. Procedurer enligt klinisk praxis för att avlägsna aktiv substans, såsom ventrikelsköljning, medicinskt kol (avbrytande av möjlig enterohepatisk cirkulation), surgörning av urin, påtvingad diures, ska användas om det anses lämpligt.

I händelse av tecken och symtom på generell överstimulering av centrala nervsystemet (CNS) ska försiktig symtomatisk klinisk behandling övervägas.

Farmakodynamik

Det finns ökande bevis för att dysfunktion av glutamaterg neurotransmission, i synnerhet vid NMDA-receptorer, bidrar till såväl uppträdande av symtom som sjukdomsprogression vid neurodegenerativ demens.

Memantin är en spänningsberoende icke-kompetitiv NMDA-receptorantagonist med måttlig affinitet. Den modulerar effekterna av patologiskt förhöjda toniska glutamatnivåer som kan leda till neuronal dysfunktion.

Kliniska studier

En pivotal monoterapistudie på patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom (MMSE (mini-mental state examination) totalpoäng vid start 3-14) omfattade 252 hemmaboende patienter. Studien visade fördelaktig effekt för memantinbehandling jämfört med placebobehandling vid 6 månader (observed cases-analys avseende CIBIC-plus (clinician's interview based impression of change)): p=0,025; ADCS-ADLsev (Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living): p=0,003; SIB (severe impairment battery): p=0,002).

En pivotal monoterapistudie av memantin vid behandling av mild till måttlig Alzheimers sjukdom (MMSE total poäng 10–22 vid start) omfattade 403 patienter. Memantinbehandlade patienter uppvisade en statistiskt signifikant bättre effekt än placebobehandlade patienter avseende primära endpoints: ADAS-cog (Alzheimer's disease assessment scale) (p=0,003) och CIBIC-plus (p=0,004) vid vecka 24 (LOCF (last observation carried forward). I en annan monoterapistudie för behandling av mild till måttlig Alzheimers sjukdom randomiserades totalt 470 patienter (MMSE total poäng vid start 11-23). Vid den prospektivt definierade primära analysen uppnåddes ingen statistiskt signifikant skillnad för primär efficacy endpoint vid vecka 24.

En metaanalys av patienter med måttligt till svår Alzheimers sjukdom (MMSE total poäng < 20) från sex placebokontrollerade, sexmånaders fas-III studier (omfattande monoterapistudier och studier med patienter på en stabil dos av acetylkolinesterashämmare) visade att det var en statistiskt signifikant effektskillnad till fördel för memantinbehandling för kognitiv, global och funktionell domän. Hos patienter som identifierades med samtidig försämring på alla tre områden visade resultatet en statistiskt signifikant effekt av memantin vad gällde att förhindra försämring, dubbelt så många placebobehandlade patienter som memantinbehandlade patienter uppvisade försämring i alla tre avseenden (21 % jämfört med 11 %, p<0,0001).

Farmakokinetik

Absorption
Memantin har en absolut biotillgänglighet på ca 100 %. tmax är mellan 3 och 8 timmar. Det finns inget som tyder på att föda påverkar absorptionen av memantin.

Distribution
Dagliga doser på 20 mg leder till steady-state-plasmakoncentrationer av memantin på 70–150 ng/ml (0,5-1 µmol) med stora interindividuella variationer. Vid dagliga doser på 5–30 mg, beräknades en genomsnittlig kvot mellan cerebrospinalvätska (CSF) och serum på 0,52. Distributionsvolymen är omkring 10 l/kg. Ca 45 % memantin är bundet till plasmaproteiner.

Metabolism
Hos människa förekommer ca 80 % av memantinrelaterat material i cirkulationen som modersubstans. Huvudsakliga humana metaboliter är N-3,5-dimetyl-gludantan, isomerisk blandning av 4- och 6-hydroxy-memantin samt 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantan. Ingen av dessa metaboliter uppvisar NMDA-antagonistisk aktivitet. Ingen cytokrom P 450-katalyserad metabolism har påvisats *in vitro.*

I en studie med peroralt tillfört 14C-memantin, återfanns i genomsnitt 84 % av dosen inom 20 dagar, varvid mer än 99 % utsöndrades renalt.

Eliminering
Memantin elimineras på ett monoexponentiellt sätt med en terminal t½ på 60–100 timmar. Hos frivilliga med normal njurfunktion uppgår total clearance (Cltot) till 170 ml/min/1,73 m² och total njurclearance består delvis av tubulär utsöndring.

I njurarna sker även tubulär resorption, troligen medierad av katjonaktiva transportproteiner. Elimineringshastigheten av memantin via njurarna om urinen är alkalisk kan minskas med en faktor på 7 till 9 (se Varningar och försiktighet). Alkalisering av urin kan vara ett resultat av drastiska förändringar av kosten, t.ex. vid övergång från kost innehållande kött till enbart vegetarisk kost, eller ett stort intag av antacida.
Linjäritet
Studier på frivilliga har visat linjär farmakokinetik inom dosområdet 10 - 40 mg.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband
Vid en memantindos på 20 mg per dag är nivåerna i CSF i samma storleksordning som ki-värdet (ki = inhibitionskonstant) för memantin som är 0,5 µmol i frontala cortex hos människa.

Prekliniska uppgifter

Vid korttidsstudier på råtta har memantin liksom andra NMDA-antagonister orsakat neuronal vakuolisering och nekros (Olney-lesioner) endast efter doser som ledde till mycket höga maxkoncentrationer i serum. Ataxi och andra prekliniska tecken har föregått vakuolisering och nekros. Eftersom effekterna varken har observerats vid långtidsstudier på gnagare eller icke-gnagare, är den kliniska relevansen av dessa fynd inte känd.

Ögonförändringar observerades i vissa studier av upprepad dostoxicitet på gnagare och hund, men inte på apa. I kliniska studier med memantin visade särskilda oftalmoskopiska undersökningar inte några ögonförändringar.
Fosfolipidos i lungmakrofager till följd av memantinackumulering i lysosomer observerades på gnagare. Denna effekt är känd från andra aktiva substanser med katjonaktiva amfifila egenskaper. Det finns ett möjligt samband mellan denna ackumulering och den vakuolisering som har observerats i lungor. Denna effekt observerades endast vid höga doser på gnagare. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.
Ingen gentoxicitet har observerats i standardtester av memantin. Det fanns inget tecken på karcinogenicitet vid livstidsstudier på mus och råtta. Memantin var inte teratogent hos råtta och kanin, inte ens vid maternellt toxiska doser, och inga effekter av memantin sågs på fertiliteten. Hos råtta noterades minskad fostertillväxt vid exponeringsnivåer som är identiska eller något högre än vid human exponering.

Innehåll

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg memantinhydroklorid motsvarande 16,62 mg memantin .

Hjälpämne med känd effekt: varje filmdragerad tablett innehåller 295,18 laktos (som monohydrat)

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Hypromellos
Polysorbat 80
Makrogol 400
Titandioxid (E 171)
Gul och röd järnoxid (E 172)

Hållbarhet, förvaring och hantering

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 20 mg blekröda till grå-röda, avlånga dragerade tabletter med brytskåra, märkta med "MT" delat av brytskåran på ena sidan och "20" delat av brytskåran på den andra sidan, 8,0 x 14,5 mm
28 tablett(er) blister, 166:68, F
98 tablett(er) blister, 254:65, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Filmdragerad tablett 20 mg