

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Memolan 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje memantini hydrochloridum 10 mg, což odpovídá memantinum 8,31 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa 82,75 mg (jako monohydrát laktosy)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá až téměř bílá, oválná, bikonvexní potahovaná tableta s půlicí rýhou na obou stranách. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba pacientů se střední až těžkou formou Alzheimerovy choroby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a kontrolována lékařem se zkušeností s diagnostikou a léčbou demence Alzheimerova typu.

Dávkování

Podmínkou zahájení léčby je dostupnost pečovatele, který pravidelně sleduje užívání léčivého přípravku pacientem. Diagnóza musí být stanovena podle soudobých diagnostických postupů. Snášenlivost a dávkování memantinu mají být pravidelně posuzovány, nejlépe během tří měsíců po zahájení terapie. Klinický přínos memantinu a snášenlivost léčby pacientem mají být nadále pravidelně vyhodnocovány podle současných doporučení pro léčbu. Udržovací terapie memantinem může pokračovat, dokud je přínosná a pacientem snášena. Ukončení léčby memantinem má být zváženo, pokud není terapeutický účinek již patrný nebo pokud pacient léčbu přestal snášet.

Dospělí

Titrace dávky

Maximální denní dávka je 20 mg. V zájmu snížení rizika výskytu nežádoucích účinků se má udržovací dávky dosáhnout postupným zvyšováním denní dávky po 5 mg týdně během prvních 3 týdnů léčby takto:

Týden 1 (den 1-7)

Pacient má užívat polovinu 10mg potahované tablety (5 mg) denně po dobu 7 dnů.

Týden 2 (den 8-14)

Pacient má užívat jednu 10mg potahovanou tabletu (10 mg) denně po dobu 7 dnů.

Týden 3 (den 15-21)

Pacient má užívat jeden a půl 10mg potahované tablety (15 mg) denně po dobu 7 dnů.

Od týdne 4 dále

Pacient má užívat dvě 10mg potahované tablety (20 mg) denně.

Udržovací dávka

Doporučená udržovací dávka je 20 mg denně.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Na základě poznatků z klinických studií je doporučená dávka pro pacienty starší 65 let 20 mg denně (dvě 10mg potahované tablety jednou denně), jak je uvedeno výše.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50 – 80 ml/min) není třeba upravovat dávku. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 – 49 ml/min) má denní dávka být 10 mg. Pokud je tato dávka pacientem minimálně týden dobře snášena, může být dle schématu nastavování dávky zvýšena na 20 mg denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 5 – 29 ml/min) má denní dávka být 10 mg.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh A a Child-Pugh B) není třeba upravovat dávku. Nejsou k dispozici údaje o užívání memantinu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. Podávání přípravku Memolan není doporučeno u pacientů se závažnou poruchou funkce jater.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Memolan se má podávat jednou denně a má se užívat ve stejnou dobu každý den. Potahované tablety se mohou užívat s jídlem nebo bez něj.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnost je doporučována u pacientů s epilepsií, s předchozí anamnézou křečí nebo u pacientů s predispozičními faktory pro epilepsii.

Nemá probíhat současná léčba antagonisty N-methyl-D-aspartátu (NMDA), jako jsou amantadin, ketamin nebo dextromethorfan. Tyto léčivé látky působí na stejném receptorovém systému jako memantin, nežádoucí účinky (hlavně související s centrálním nervovým systémem (CNS)) tudíž mohou být častější nebo výraznější (viz bod 4.5).

Přítomnost některých faktorů, jež mohou zvýšit pH moči (viz bod 5.2 Eliminace), vyžaduje pečlivé sledování pacienta. Tyto faktory zahrnují: zásadní změny stravovacích zvyklostí, např. přechod z masité stravy na vegetariánskou nebo požití velkého množství alkalizujících žaludečních pufrů.

Zvýšení pH moči může nastat též při renální tubulární acidóze (RTA) nebo při závažné infekci močových cest způsobené bakterií rodu *Proteus*.

Z většiny klinických studií byli vyloučeni pacienti s nedávno prodělaným infarktem myokardu, nekompenzovaným městnavým srdečním selháním (NYHA III-IV) nebo neléčenou hypertenzí. Proto jsou u těchto pacientů pouze omezené zkušenosti a případná léčba má probíhat za jejich pečlivého sledování.

Upozornění

Tento přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukoso-galaktosovou malabsorpcí by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k farmakologickému působení a mechanismu účinku memantinu mohou nastat tyto interakce:

- Mechanismus účinku naznačuje, že účinky L-dopy, dopaminergních agonistů a anticholinergik se mohou zvýšit při současné léčbě antagonisty NMDA, mezi něž patří memantin. Účinek barbiturátů a neuroleptik se může snížit. Při současném podání memantinu s myorelaxancií dantrolenem nebo baklofenem může dojít k ovlivnění jejich účinku, což může vyžadovat úpravu dávky.
- Současnému užití memantinu a amantadinu je třeba se vyhnout vzhledem k riziku farmakotoxické psychózy. Obě léčivé látky jsou chemicky podobné antagonisté NMDA. To může platit též pro ketamin a dextromethorfan (viz bod 4.4). Byla publikována jedna kasuistika vztahující se k možnému riziku kombinace memantinu a fenytoinu.
- Některé další léčivé látky, jako cimetidin, ranitidin, prokainamid, chinidin, chinin a nikotin, které využívají stejný kationtový transportní systém v ledvinách jako amantadin, mohou také případně interagovat s memantinem, což vede k možnému riziku zvýšení plazmatických hladin.
- Existuje možnost snížení hladiny hydrochlorothiazidu v séru, pokud je memantin užíván společně hydrochlorothiazidem nebo s jakoukoli kombinací, která hydrochlorothiazid obsahuje.
- V postmarketingových studiích bylo zaznamenáno několik ojedinělých případů zvýšení hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů užívajících současně warfarin. Ačkoli nebyla nalezena přímá souvislost, doporučuje se pečlivé sledování protrombinového času nebo INR u pacientů současně léčených perorálními antikoagulanciemi.

Ve studiích farmakokinetiky (FK) při podávání jednotlivé denní dávky mladým zdravým dobrovolníkům nebyla prokázána interakce léčivá látka – léčivá látka při současném užívání glyburidu/metforminu nebo donepezilu.

V klinických studiích mladých zdravých dobrovolníků nebyl prokázán případný vliv memantinu na farmakokinetiku galantaminu.

Memantin neinhibuje *in vitro* žádný z těchto systémů: CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooxygenázu s flavinem, epoxidhydrolázu ani sulfatační pochody.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání memantinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech naznačují možnost zpomalení nitroděložního růstu při dávkách identických nebo mírně vyšších než těch, které jsou užívány u lidí (viz bod 5.3). Míra případného rizika u lidí není známa. Memantin se nemá v těhotenství užívat, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení

Není známo, zda se memantin vylučuje do mateřského mléka, ovšem pokud se uvažuje lipofilita léčivé látky, je průnik do mateřského mléka pravděpodobný. Ženy užívající memantin nemají kojit.

Fertilita

Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky memantinu na mužskou a ženskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Střední až těžká forma Alzheimerovy choroby obvykle narušuje schopnost řízení motorových vozidel a omezuje ovládání strojů. Navíc Memolan má malý nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, takže ambulantní pacienti mají být upozorněni, aby věnovali řízení vozidel a ovládání strojů zvýšenou pozornost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Do klinických studií byli zahrnuti pacienti s mírnou až těžkou demencí; z toho 1784 pacientů bylo léčeno memantinem a 1595 pacientů užívalo placebo. Celkový výskyt nežádoucích účinků se nelišil u pacientů užívajících memantin v porovnání s pacienty užívajícími placebo. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné až střední závažnosti. Nejčastější nežádoucí účinky, jejichž frekvence výskytu byla vyšší ve skupině léčené memantinem v porovnání se skupinou dostávající placebo, byly: závratě (6,3 % v porovnání s 5,6 %), bolest hlavy (5,2 % v porovnání s 3,9 %), zácpa (4,6 % v porovnání s 2,6 %), somnolence (3,4 % v porovnání s 2,2 %) a hypertenze (4,1 % v porovnání s 2,8 %).

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce se vyskytly v klinických studiích s memantinem nebo po jeho uvedení na trh.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů s použitím následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině jsou četnosti výskytu nežádoucích účinků seřazeny dle klesající závažnosti.

TŘÍDA ORGÁNOVÝCH SYSTÉMŮ	ČETNOST	NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY
Infekce a infestace	Méně časté	Mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Časté	Přecitlivělost na přípravek
Psychiatrické poruchy	Časté	Somnolence
	Méně časté	Zmatenost Halucinace ¹
	Není známo	Psychotické reakce ²
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě Poruchy rovnováhy
	Méně časté	Poruchy chůze
	Velmi vzácné	Záchvaty
Srdeční poruchy	Méně časté	Srdeční selhání
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze
	Méně časté	Žilní trombóza/trombembolismus
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Časté	Zácpa
	Méně časté	Zvracení
	Není známo	Pankreatitida ²
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšené hodnoty jaterních testů
	Není známo	Hepatitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Únava

¹ Halucinace byly pozorovány častěji u pacientů s těžkou Alzheimerovou chorobou.

² Ojedinelá hlášení z postmarketingových studií.

Alzheimerova choroba bývá spojována s výskytem deprese, sebevražedných představ a sebevraždy. V období po uvedení přípravku na trh byly tyto účinky hlášeny u pacientů léčených memantinem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh jsou pouze omezené.

Známky předávkování

V případě poměrně významného předávkování (200 mg a 105 mg/den, po dobu 3 dnů) se buď objevily pouze příznaky: únava, slabost a/nebo diarea či předávkování proběhlo bez příznaků. Při požití dávek, které nepřesáhly 140 mg či nebyly známy, se projevilo ovlivnění centrálního nervového systému (zmatenost, ospalost, somnolence, vertigo, agitovanost, agresivita, halucinace a poruchy chůze) a/nebo gastrointestinálního traktu (zvracení a diarea).

V případě nejvyššího předávkování pacient přežil požití úhrnné dávky 2000 mg memantinu perorálně se známkami ovlivnění centrálního nervového systému (kóma trvající 10 dní, později diplopie a agitovanost). Pacientovi byla poskytnuta symptomatická léčba a plazmaferéza. Pacient se zotavil bez trvalých následků.

V případě jiného významného předávkování pacient, který požil 400 mg memantinu perorálně, rovněž přežil a zotavil se. U pacienta se objevily příznaky ovlivnění funkce centrálního nervového systému jako jsou neklid, psychóza, zrakové halucinace, zvýšená pohotovost ke křečím, somnolence, stupor a bezvědomí.

Léčba

V případě předávkování je léčba symptomatická. Neexistuje specifické antidotum. Podle potřeby mohou být užity standardní lékařské postupy k odstranění léčivé látky, např. gastrická laváž, podání aktivního uhlí (přerušeni případného enterohepatálního oběhu), acidifikace moči a forsírovaná diuréza.

Pokud se projeví známky a příznaky nadměrné stimulace centrálního nervového systému (CNS), měla by být pečlivě zvážena symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika; Ostatní léky proti demenci, ATC kód: N06DX01

Přibývají důkazy, že narušená činnost glutamátergní neurotransmise, zvláště na NMDA receptorech, přispívá k projevu příznaků a postupné progresi onemocnění v neurodegenerativní demenci.

Memantin je nekompetitivní antagonist receptorů NMDA, závislý na napětí, se středně silnou afinitou. Upravuje účinky patologicky zvýšené excitačně působící hladiny glutamátu, která může vést k dysfunkci neuronů.

Klinické studie

Do stěžejní klinické studie monoterapie memantinem bylo zahrnuto 252 ambulantních pacientů se střední až těžkou formou Alzheimerovy choroby (celkové skóre Mini Mental State Examination - MMSE před léčbou 3 – 14). Studie prokázala příznivý vliv 6měsíční léčby memantinem ve srovnání s placebem (analýza pozorovaných případů dle Clinician's Interview Based Impression of Change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; Severe Impairment Battery (SIB): $p=0,002$).

Do stěžejní klinické studie léčby pacientů s mírnou až střední formou Alzheimerovy choroby (celkové skóre MMSE před léčbou 10-22) monoterapií memantinem bylo zahrnuto 403 pacientů. Pacienti léčení memantinem vykazovali ve 24. týdnu (Last Observation Carried Forward, LOCF) statisticky významně lepší účinek oproti pacientům užívajícím placebo na primární cílové parametry: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) ($p=0,003$) a CIBIC-plus ($p=0,004$). Do jiné monoterapeutické studie mírné až střední formy Alzheimerovy choroby bylo náhodně zařazeno 470 pacientů (celkové skóre MMSE před léčbou 11–23). V prospektivně definované primární analýze nebylo ve 24. týdnu dosaženo statistické významnosti v ovlivnění primárních cílových parametrů účinnosti.

Meta-analýza 6 placebem kontrolovaných, 6měsíčních studií fáze III u pacientů se střední až těžkou formou Alzheimerovy choroby (celkové skóre MMSE před léčbou < 20) prokázala statisticky významný příznivý účinek memantinu ve třech oblastech: kognitivní, celkové a funkční; přičemž v meta-analýze byli zahrnuti pacienti léčení pouze memantinem nebo současně stabilní dávkou inhibitorů acetylcholinesterázy. Pokud u pacientů docházelo ke zhoršení ve všech třech oblastech, výsledky ukázaly statisticky významný účinek memantinu v prevenci zhoršení - ke zhoršení ve všech třech oblastech docházelo dvakrát častěji u pacientů užívajících placebo ve srovnání s pacienty léčenými memantinem (21 % v porovnání s 11 %, $p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Memantin má absolutní biologickou dostupnost přibližně 100 %. T_{max} je 3 až 8 hodin. Nic nenásvědčuje ovlivnění absorpce memantinu potravou.

Distribuce

Při denních dávkách 20 mg se plazmatická koncentrace memantinu v ustáleném stavu pohybuje v rozmezí 70-150 ng/ml (0,5-1 μ mol) s velkými interindividuálními odchylkami. Při užívání denních dávek v rozmezí 5-30 mg byla vypočítána průměrná hodnota poměru mozkomíšní mok (CSF)/sérum ve výši 0,52. Distribuční objem je zhruba 10 l/kg. Přibližně 45 % memantinu se váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

V krevním oběhu člověka se nachází 80 % memantinu v nezměněné formě. Hlavními metabolity v organismu člověka jsou N-3,5-dimethyl-gludantan, směs isomerů 4- a 6-hydroxy-memantinu a 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantanu. Žádný z těchto metabolitů nevykazuje aktivitu NMDA antagonisty. *In vitro* nebyl zjištěn žádný metabolický pochod katalyzovaný cytochromem P 450.

Ve studii p.o. podání memantinu značeného ^{14}C bylo průměrně 84 % podané dávky detekováno během 20 dnů, více než 99 % se vyloučilo ledvinami.

Eliminace

Eliminace memantinu probíhá podle jednoduché exponenciální křivky s terminálním poločasem $t_{1/2}$ 60 až 100 hodin. U dobrovolníků s normální funkcí ledvin činí celková clearance (Cl_{tot}) 170 ml/min/1,73 m² a je částečně dosažena tubulární sekrecí.

V ledvinách dochází též k tubulární reabsorpci, pravděpodobně zprostředkované kationtovými transportními proteiny. Podíl renální eliminace memantinu v prostředí zásadité moči se může snížit o

koeficient 7-9 (viz bod 4.4). Zásaditá moč může být následkem zásadní změny stravovacích zvyklostí, např. při přechodu z masité stravy na vegetariánskou nebo při požití velkého množství alkalizujících žaludečních pufrů.

Linearita

Studie u dobrovolníků prokázaly lineární farmakokinetiku v dávkovém rozmezí 10-40 mg.

Vztah farmakokinetických a farmakodynamických vlastností

Při dávce 20 mg denně dosahují hladiny memantinu v CSF hodnoty inhibiční konstanty memantinu (K_i), která je 0,5 μ mol v mozkové kůře čelního laloku člověka.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V krátkodobých studiích na potkanech způsobuje memantin podobně jako jiní antagonisté NMDA neuronální vakuolizaci a nekrózu (Olneyovy léze) pouze při dávkách, které vedou k velmi vysokým maximálním sérovým koncentracím. Vakuolizaci a nekróze předcházela ataxie a jiné preklinické známky. Jelikož tyto jevy nebyly pozorovány při dlouhodobých studiích s hlodavci ani s jinými živočišnými druhy, není znám jejich význam pro klinickou praxi.

Oftalmologické nálezy byly rozporně zjištěny ve studiích toxicity po opakovaném podání u hlodavců a psů, nikoli však u opic. Při specifických oftalmoskopických vyšetřeních v rámci klinických studií s memantinem nebyly objeveny žádné oční změny.

U hlodavců byla pozorována fosfolipidóza u plicních makrofágů způsobená hromaděním memantinu v lyzozomech. Tento jev je znám i u jiných léčivých látek s kationtovými amfifilními vlastnostmi. Existuje možnost souvislosti mezi kumulací memantinu a vakuolizací pozorovanou v plicích. Tento jev byl pozorován jen při vysokých dávkách u hlodavců. Klinický význam těchto zjištění není znám.

Standardní testování memantinu neprokázalo jeho genotoxicitu. V dlouhodobých (celoživotních) studiích prováděných na myších a potkanech nebyly nalezeny důkazy pro kancerogenitu. Memantin nebyl teratogenní u potkanů a králíků ani při dávkách toxických pro březí samice a neprokázal žádný nepříznivý vliv na plodnost. U potkanů byl zaznamenán pomalejší růst plodu při dávkách stejných nebo mírně vyšších, než které jsou užívány u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza

Monohydrát laktosy

Povidon K 30

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Mastek

Magnesium-stearát

Potah tablety

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Rozpůlené nebo celé tablety lze uchovávat až 7 dní mimo blistr (např. v dávkovači léků).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety přípravku Memolan 10 mg jsou dostupné v PVC-PE-PVDC/Al blistrech, velikost balení 7, 10, 14, 28, 30, 42, 49, 50, 56, 70, 84, 98, 100 nebo 112 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
A-8502 Lannach
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Memolan 10 mg: 06/398/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6.11.2013

Datum posledního prodloužení registrace: 23.11.2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 1. 2018