

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Memantine Vipfarm 10 mg potahované tablety

Memantine Vipfarm 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje 144,32 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Jedna potahovaná tableta obsahuje memantini hydrochloridum 20 mg, což odpovídá memantinum 16,62 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje 288,63 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Bílé, potahované, kulaté (8 mm) bikonvexní tablety s širokou půlicí rýhou citlivou na tlak na jedné straně a vyraženým označením "M9MN" a "10" na druhé straně tablety.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Růžové, potahované, podlouhlé (13,5 x 6,6 mm) bikonvexní tablety s širokou půlicí rýhou citlivou na tlak na jedné straně a vyraženým označením "M9MN 20" na druhé straně tablety.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou formou Alzheimerovy choroby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a prováděna pod dohledem lékaře se zkušenostmi v diagnostice a léčbě demence Alzheimerova typu.

Dávkování

Podmínkou zahájení léčby je dostupnost pečovatele, který bude pravidelně sledovat užívání léčivého přípravku pacientem. Diagnóza musí být stanovena podle v současné době platných

diagnostických postupů. Snášenlivost a dávkování memantinu je třeba pravidelně posuzovat nejlépe během tří měsíců po zahájení terapie. Klinický přínos memantinu a snášenlivost léčby pacientem je třeba i nadále pravidelně vyhodnocovat podle současných klinických doporučení pro léčbu. Udržovací terapie memantinem může pokračovat, dokud je přínosná a pacientem snášena. Pokud již není terapeutický účinek patrný nebo pokud pacient léčbu přestal snášet, je třeba zvážit ukončení léčby memantinem.

Dospělí

Titrace dávky

<10 mg> <20mg>

Maximální denní dávka je 20 mg. Z důvodů snížení rizika výskytu nežádoucích účinků se udržovací dávky dosahuje postupnou vzestupnou titrací denní dávky po 5 mg týdně během prvních 3 týdnů léčby následovně:

1. týden (1. až 7. den):

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

2. týden (8. – 14. den):

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

3. týden (15. až 21. den):

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 nebo jednu 20mg potahovanou tabletu denně.

Udržovací dávka

Doporučená udržovací dávka je 20 mg denně.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50 – 80 ml/min) není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 – 49 ml/min) má denní dávka být 10 mg denně. Pokud je tato dávka pacientem minimálně 7 dnů dobře snášena, může být dle schématu titrace dávky zvýšena až 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 lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A a Child-Pugh B) není nutná úprava dávky. Nejsou k dispozici údaje o použití memantinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Podávání přípravku Memantine Vipfarm se u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje.

Pediatrická populace

Údaje nejsou k dispozici.

Způsob podání

Memantine Vipfarm se podává perorálně jednou denně a má se užívat každý den ve stejnou dobu. Potahované tablety se mohou užívat s jídlem nebo nalačno.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnost se doporučuje u pacientů s epilepsií, s předchozí anamnézou křečí nebo u pacientů s predispozičními faktory pro epilepsii.

Je třeba se vyvarovat současné léčbě antagonisty N-methyl-D-aspartátu (NMDA), jako jsou amantadin, ketamin nebo dextromethorfan. Tyto léčivé látky působí na stejném receptorovém systému jako memantin a nežádoucí účinky (hlavně související s centrálním nervovým systémem (CNS)) by tudíž mohly být častější nebo výraznější (viz také bod 4.5).

Přítomnost některých faktorů, jež mohou zvýšit pH moči (viz bod 5.2 Eliminace), vyžaduje pečlivé sledování pacienta. Mezi tyto faktory patří 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 nekontrolovanou hypertenzí. Proto jsou u těchto pacientů pouze omezené zkušenosti a případná léčba má probíhat za jejich pečlivého sledování.

Intolerance laktosy

Tento přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k farmakologickému působení a mechanismu účinku memantinu může dojít k následujícím interakcím:

- 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.
- Je třeba se vyvarovat souběžného podávání memantinu a amantadinu vzhledem k riziku farmakotoxické psychózy. Obě léčivé látky jsou chemicky podobní antagonisté NMDA. To může platit též pro ketamin a dextromethorfan (viz také 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,

kteře využívají stejný kationtový transportní systém v ledvinách jako amantadin, mohou případně interagovat s memantinem, což vede k možnému riziku zvýšení plazmatických hladin.

- Existuje možnost snížení hladiny hydrochlorothiazidu v séru, pokud je memantin užíván současně s hydrochlorothiazidem (HCT) nebo s jakoukoli kombinací obsahující HCT.
- Ze zkušenosti po uvedení přípravku na trh bylo zaznamenáno několik ojedinělých případů zvýšení hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů užívajících současně warfarin. Ačkoli nebyla nalezena přímá souvislost, doporučuje se u pacientů současně léčených perorálními antikoagulancii pečlivé sledování protrombinového času nebo INR.

Ve studiích farmakokinetiky (FK) při podávání jednotlivé denní dávky mladým zdravým subjektům nebyla prokázána žádná významná interakce mezi léčivými látkami při podávání memantinu s glyburidem/metforminem nebo donepezilem.

V klinické studii u mladých zdravých subjektů nebyl prokázán žádný významný 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 expozičních hladinách identických nebo mírně vyšších, než kterých je dosahováno u člověka (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo. Memantin se nemá v těhotenství užívat, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení

Není známo, zda se memantin vylučuje do mateřského mléka, je to však pravděpodobné vzhledem k lipofilitě léčivé látky. Ženy užívající memantin nemají kojit.

Fertilita

Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky memantinu na fertilitu mužů a žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Středně těžká až těžká forma Alzheimerovy choroby obvykle narušuje schopnost řízení motorových vozidel a omezuje schopnost obsluhovat stroje. Navíc přípravek Memantine Vipharm má mírný nebo středně významný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, takže ambulantní pacienti mají být upozorněni, že musí být velmi opatrní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Do klinických studií lehké až těžké demence bylo zařazeno 1784 pacientů léčených memantinem a 1595 pacientů placebem, přičemž celkový výskyt nežádoucích účinků se nelišil u pacientů užívajících memantin v porovnání se skupinou s placebem. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné až středně závažné. Nejčastější nežádoucí účinky, jejichž frekvence výskytu byla vyšší ve skupině

léčené memantinem v porovnání se skupinou s placebem, byly závratě (6,3 % vs. 5,6 %), bolest hlavy (5,2 % vs. 3,9 %), zácpa (4,6 % vs. 2,6 %), somnolence (3,4 % vs. 2,2 %) a hypertenze (4,1 % vs. 2,8 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže byly získány v klinických studiích s memantinem a ze zkušeností 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny dle klesající závažnosti.

TŘÍDY ORGÁNOVÝCH SYSTÉMŮ	ČETNOST	NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK
Infekce a infestace	Méně časté	Mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Časté	Léková hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy	Časté	Somnolence
	Méně časté	Zmatenost
	Méně časté	Halucinace ¹
	Není známo	Psychotické reakce ²
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě
	Časté	Poruchy rovnováhy
	Méně časté	Poruchy chůze
	Velmi vzácné	Záchvaty křečí
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

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

²Ojedinelá hlášení z postmarketingových zkušeností.

Alzheimerova choroba bývá spojována s výskytem deprese, sebevražedných představ a sebevraždy. Podle postmarketingových zkušeností byly tyto účinky hlášeny i 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 prostřednictvím:

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.

Symptomy

V případě relativně významného předávkování (200 mg a 105 mg/den, po dobu 3 dnů) se objevily pouze symptomy jako únava, slabost a/nebo průjem, případně předávkování proběhlo bez jakýchkoli symptomů. Při požití dávek, které nepřesáhly 140 mg nebo u kterých dávka nebyla známa, se projevilo ovlivnění centrálního nervového systému (zmatenost, ospalost, somnolence, vertigo, agitovanost, agresivita, halucinace a poruchy chůze) a/nebo gastrointestinálního traktu (zvracení a průjem).

V případě nejvyššího předávkování pacient přežil požití celkové dávky 2000 mg memantinu s účinky na centrální nervový systém (kóma trvající 10 dní, později diplopie a agitovanost). Pacientovi byla podána symptomatická léčba a provedena plazmaferéza. Pacient se zotavil bez trvalých následků.

V případě jiného významného předávkování pacient také přežil a zotavil se. Tento pacient požil 400 mg memantinu perorálně. U pacienta se objevily symptomy ovlivnění funkce centrálního nervového systému jako neklid, psychóza, zrakové halucinace, zvýšené sklony ke křečím, somnolence, stupor a bezvědomí.

Léčba

V případě předávkování je léčba symptomatická. Neexistuje specifické antidotum pro případ intoxikace či předávkování. Dle potřeby je možno použít standardní klinické postupy k odstranění léčivé látky, např. výplach žaludku, podání aktivního uhlí (přerušování případného enterohepatálního oběhu), acidifikace moči a forsírovaná diuréza.

Pokud se projeví známky a symptomy nadměrné stimulace CNS, má být pečlivě zvážena symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika, ostatní léčiva proti demenci

ATC kód: N06DX01

Přibývají důkazy, že narušená činnost glutamatergní neurotransmise, zvláště na NMDA receptorech, přispívá k projevu příznaků a postupné progresi onemocnění u neurodegenerativní demence.

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

Klinické studie

Do pivotní klinické studie hodnotící monoterapii memantinem bylo zařazeno 252 ambulantních pacientů se středně těžkou 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 pivotní klinické studie léčby pacientů s lehkou až středně těžkou formou Alzheimerovy choroby (celkové skóre MMSE před léčbou 10-22) hodnotící monoterapii memantinem bylo zařazeno 403 pacientů. Pacienti léčení memantinem vykazovali statisticky významně lepší účinek oproti pacientům užívajícím placebo na primární cílové parametry ve 24. týdnu (poslední provedené sledování - LOCF): Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ($p=0,003$) a CIBIC-plus ($p=0,004$).

Do jiné monoterapeutické studie lehké až středně těžké formy Alzheimerovy choroby bylo randomizováno 470 pacientů (celkové skóre MMSE před léčbou 11 – 23). V prospektivně definované primární analýze nebylo ve 24. týdnu dosaženo statistické významnosti v ovlivnění primárního cílového parametru účinnosti.

Metaanalýza pacientů ze šesti placebem kontrolovaných, 6měsíčních studií fáze III u pacientů se středně těžkou až těžkou formou Alzheimerovy choroby (celkové skóre MMSE před léčbou < 20) prokázala statisticky významný příznivý účinek memantinu v oblasti kognitivní, celkové a funkční (přičemž v metaanalýze byli zahrnuti pacienti léčení pouze monoterapií memantinem nebo současně stabilní dávkou inhibitorů acetylcholinesterázy). Pokud u pacientů bylo zjištěno zhoršení ve všech třech oblastech, výsledky ukázaly statisticky významný účinek memantinu v prevenci zhoršení, jelikož ke zhoršení ve všech třech oblastech docházelo dvakrát častěji u pacientů užívajících placebo (21% vs. 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 plazmatické koncentrace memantinu v ustáleném stavu pohybují v rozmezí 70 až 150 ng/ml (0,5-1 μ mol) s velkými inter-individuálními odchylkami. Při užívání denních dávek v rozmezí 5 až 30 mg byla vypočítána průměrná hodnota poměru mozkomíšní mok (CSF)/sérum ve výši 0,52. Distribuční objem je okolo 10 l/kg. Přibližně 45 % memantinu se váže na proteiny krevní plazmy.

Biotransformace

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

Ve studii s perorálně podávaným značeným memantinem ¹⁴C 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 7 až 9násobně (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 až 40 mg.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Při dávce 20 mg denně dosahují hladiny memantinu v CSF hodnoty k_i (k_i = inhibiční konstanta) memantinu, která činí 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 v 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 možná souvislost mezi akumulací 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 celoživotních studiích prováděných na myších a potkanech nebyly nalezeny důkazy svědčící pro karcinogenitu. 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 expozičních hladinách stejných nebo mírně vyšších, než které jsou dosahovány u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohdrát laktosy

Mikrokrystalická celulosa

Mastek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potah tablety

Monohdrát laktosy

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 4000

Žlutý oxid železitý (E172) <20 mg>

Červený oxid železitý (E172) <20 mg>

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry

Síla 10 mg:

blistry obsahující 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 112 nebo 120 tablet a
jednodávkový blistr obsahující 30x1 tabletu

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Síla 20 mg:

blistry obsahující 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 112 nebo 120 tablet a
jednodávkový blistr obsahující 30x1 tabletu

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vipharm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłow 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

10 mg: 06/489/13-C

20 mg: 06/490/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 12. 2013

Datum prodloužení registrace: 25. 04. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 09. 2018