

sp.zn. sukls360909/2018

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Memixa 20 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 0,04 mg hlinitého laku oranžové žluti (E110) a 1,93 mg sodíku (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Růžové až oranžové oválné bikonvexní potahované tablety.

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 dohlížena lékařem se zkušeností s diagnostikou a léčbou 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. Snášlivost a dávkování memantinu je třeba pravidelně posuzovat, nejlépe během tří měsíců po zahájení terapie. Klinický přínos memantinu a snášlivost 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

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, jak je uvedeno dále.

Pro titraci dávky nahoru jsou k dispozici jiné síly tablety.

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 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 jednu 20 mg 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, jak je uvedeno výše.

Děti a dospívající: Přípravek Memixa se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

Porucha funkce ledvin: U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50 – 80 ml/min) není třeba upravovat dávku. U pacientů se středně těžkou 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 titrace 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 lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A a Child-Pugh B) není třeba upravovat dávku. Nejsou k dispozici údaje o použití memantinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Podávání přípravku Memixa se u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje.

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 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 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, nekompensovaným městnavým srdečním selháním (NYHA III-IV) nebo neléčenou hypertenzí. Proto jsou u těchto pacientů pouze omezené zkušenosti a případná léčba by má probíhat za jejich pečlivého sledování.

Tento přípravek obsahuje hlinitý lak oranžové žluti (E110), který může způsobit alergické reakce.

Přípravek Memixa obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, což je v podstatě "bez sodíku".

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 barbituratů a neuroleptik se může snížit. Při současném podání memantinu s myorelaxancii dantrolenem nebo baklofenem může dojít k ovlivnění jejich účinku, což může vyžadovat úpravu dávky.
- Současnému užití memantinu a amantadinu je třeba se vyvarovat vzhledem k riziku farmakotoxické psychózy. Obě léčivé látky jsou chemicky podobní 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 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.
- Ze zkušeností 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 klinických studiích 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, ovšem pokud se uvažuje lipofilita léčivé látky, je průnik do mateřského mléka pravděpodobný. Ženy užívající memantin by neměly kojit.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Středně těžká až těžká forma Alzheimerovy choroby obvykle narušuje schopnost řízení motorových vozidel a omezuje obsluhu strojů. Navíc Memixa má mírný nebo středně významný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, takže ambulantní pacienti musí být upozorněni, aby věnovali řízení vozidel a obsluhu strojů zvýšenou pozornost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Do klinických studií byli zařazeni pacienti s lehkou až těžkou demencí; z toho 1784 pacientů bylo léčeno memantinem a 1595 pacientů placebem. Celkový výskyt nežádoucích účinků se nelišil u pacientů užívajících memantin v porovnání s pacienty užívajícími placebo. 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 % 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 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže byly získány z klinických studií 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti výskytu 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
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 příhody hlášeny i u pacientů léčených přípravkem Memixa.

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

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

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

Léčba: V případě předávkování je léčba symptomatická. Neexistuje specifické antidotum. 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 léčiva proti demenci, ATC kód: N06DX01

Mechanismus účinku:

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

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.

Klinická účinnost a bezpečnost Do pivotní klinické studie hodnotící monoterapii memantinem bylo zahrnuto 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 (Last Observation Carried Forward, 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 6 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 ve třech oblastech: kognitivní, celkové a funkční (přičemž v metaanalýze 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 rozdíl účinku; ke zhoršení ve všech třech oblastech docházelo dvakrát častěji u pacientů užívajících placebo ve srovnání s pacienty léčenými memantinem, který působí preventivně proti zhoršení (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 nenasvědčuje 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 mozkomíšni mok (CSF)/sérum ve výši 0,52. Distribuční objem je okolo 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 u člověka jsou N-3,5-dimethyl-gludantan, směs isomerů 4- a 6hydroxy-memantinu 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 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 7- až 9krát (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.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah: 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 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 dlouhodobých (celoživotních) studiích prováděných na myších a potkanech nebyly nalezeny důkazy svědčící 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 expozičních hladinách stejných nebo mírně vyšších, než které jsou dosahovány u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Povidon 25
Magnesium-stearát

Potah tablety:

Hyprolosa
Mastek
Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E 172)
Hlinitý lak oranžové žluti (E110)

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 velikost balení

Memixa 20 mg potahované tablety jsou baleny v PVC + PCTFE + PVC Al-blistru. K dispozici jsou balení s 28, 30, 56, 90, 98 a 100 tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ARDEZ Pharma, spol. s.r.o.
V Borovičkách 278
252 26 Kosoř
Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO (A)

06/273/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31.7.2013

Datum posledního prodloužení registrace: 25.7.2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 1. 2019