

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MANTOMED 10 mg potahované tablety

MANTOMED 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

MANTOMED 10 mg: žluté, potahované tablety ve tvaru tobolky, bikonvexní, s půlicí rýhou na obou stranách o rozměrech 5,6x11,1 mm. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

MANTOMED 20 mg: žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 10,3 mm.

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 monitorována lékařem se zkušeností s diagnostikou a léčbou demence Alzheimerova typu. Podmínkou zahájení léčby je dostupnost pečovatele, který bude pravidelně sledovat užívání léčivého přípravku pacientem. Diagnóza musí být stanovena podle aktuálně 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 již patrný nebo pokud pacient léčbu přestal snášet, je třeba zvážit ukončení léčby memantinem.

Dávkování

Dospělí

Titrace dávky

Doporučená počáteční dávka je 5 mg denně, která je postupně zvyšována během prvních 4 týdnů léčby, až do dosažení doporučené udržovací dávky, následujícím způsobem:

Týden 1 (den 1–7):

Pacient má užívat 5 mg denně po dobu 7 dnů.

Týden 2 (den 8–14):

Pacient má užívat 10 mg denně po dobu 7 dnů.

Týden 3 (den 15–21):

Pacient má užívat 15 mg denně po dobu 7 dnů.

Týden 4 (den 22–28):

Pacient má užívat 20 mg denně po dobu 7 dnů.

Maximální denní dávka je 20 mg.

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 (20 mg jednou denně), jak je uvedeno výše.

Pediatrická populace

Údaje nejsou k dispozici.

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 7 dnů 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. Údaje o použití memantinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici. Podávání přípravku MANTOMED se u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje.

Způsob podání

MANTOMED se podává perorálně jednou denně a má se užívat ve stejnou dobu každý den. Potahované tablety se mohou užívat s jídlem nebo na lačno.

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 vyhnout současné léčbě antagonisty N-methyl-D-aspartátu (NMDA), jako jsou amantadin, ketamin nebo dextromethorfan. Tyto 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, 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.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že 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.
- Vzhledem k riziku farmakotoxické psychózy je třeba se vyhnout současnému užití memantinu a amantadinu. Obě 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 memantin a fenytoin.
- 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 s 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 nejsou k dispozici nebo jsou omezené.

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 nemají kojit.

Fertilita

Nebyly zaznamenány 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 MANTOMED 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

Shrnutí 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 přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže byly získány z klinických studií s memantinem a ze zkušeností po uvedení přípravku 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	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)
Infekce a infestace			Mykotické infekce			
Poruchy imunitního systému		Léková hypersenzitivita				
Psychiatrické poruchy		Somnolence	Zmatenost ¹ , halucinace ¹			Psychotické reakce ²
Poruchy nervového systému		Závratě, poruchy rovnováhy	Poruchy chůze		Záchvaty	
Srdeční poruchy			Srdeční selhání			
Cévní poruchy		Hypertenze	Žilní trombóza/ trombembolismus			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe				
Gastrointestinální poruchy		Zácpa	Zvracení			Pankreatitida ²

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšené hodnoty jaterních testů				Hepatitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest hlavy	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 MANTOMED.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

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

Příznaky

V případě relativně významného předávkování (200 mg a 105 mg/den po dobu 3 dnů) se objevily buď pouze únava, slabost a/nebo průjem nebo 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 (přerušování případného enterohepatálního oběhu), acidifikace moči a forsírovaná diuréza. Pokud se projeví známky a příznaky nadměrné stimulace centrálního nervového systému (CNS), má být pečlivě zvážena symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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 tonicky působící hladiny glutamátu, která může vést k dysfunkci neuronů.

Klinická účinnost

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) monoterapií 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 (příčemž 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 μmol) 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 6-hydroxy-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 m^2 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 10–40 mg.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Při dávce 20 mg denně dosahují hladiny memantinu v CSF hodnoty inhibiční konstanty memantinu (k_i), která je 0,5 μmol 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

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potah tablety

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 400

Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC-Al průhledné blistry nebo PA/Al/PVC-Al blistry v krabičkách po 14, 28, 30, 50, 56, 60, 70, 100, 112 a 1000 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

MANTOMED 10 mg: 06/387/14-C

MANTOMED 20 mg: 06/388/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 10. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 7. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 3. 2021