

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Morysa 10 mg potahované tablety
Morysa 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Morysa 10 mg potahované tablety: Jedna tableta obsahuje 10 mg memantin-hydrochloridu, což odpovídá 8,31 mg memantinu.

Morysa 20 mg potahované tablety: Jedna tableta obsahuje 20 mg memantin-hydrochloridu, což odpovídá 16,62 mg memantinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 10 mg potahovaná tableta obsahuje 0,704 mg sodíku.

Jedna 20 mg potahovaná tableta obsahuje 1,408 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Přípravek Morysa 10 mg jsou bílé až téměř bílé, bikonvexní, podlouhlé potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách o rozměrech 12 mm x 5,4 mm. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Přípravek Morysa 20 mg jsou hnědé, bikonvexní, oválné potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách o rozměrech 15,25 mm x 8,25 mm. 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 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 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. 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 10 mg potahované tablety (5 mg) denně po dobu 7 dnů.

Týden 2 (den 8-14)

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

Týden 3 (den 15-21)

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

Od týdne 4 dále

Pacient má užívat dvě 10 mg potahované tablety (20 mg) nebo jednu 20 mg potahovanou tabletu denně.

Udržovací dávka

Doporučená udržovací dávka je 20 mg denně.

Starší osoby

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50 – 80 ml/min) není nutná úprava dávkování. 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 nutná úprava dávkování. Nejsou k dispozici údaje o užívání memantinu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. Podávání přípravku Morysa se u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Morysa se má podávat perorálně jednou denně a má se užívat ve stejnou dobu každý den. 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 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.

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 myorelaxancii dantrolenem nebo baklofenem může dojít k ovlivnění jejich účinku, což může vyžadovat úpravu dávky.
- Současné užití memantinu a amantadinu není vhodné, 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, 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 (HCT) v séru, pokud je memantin užíván společně HCT nebo s jakoukoli kombinací obsahující HCT.
- 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 u pacientů současně léčených perorálními antikoagulancii pečlivé sledování protrombinového času nebo INR.

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

V klinické studii u mladých zdravých jedinců 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 dávkách identických nebo mírně vyšších než těch, které jsou užívány u lidí (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 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 schopnost obsluhovat stroje. Navíc Morysa má mírný nebo středně významný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, takže ambulantní pacienti mají být upozorněni, aby byli velmi opatrní.

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 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 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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 seřazeny dle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky			
	Četnost			
	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		mykotické infekce		
Poruchy imunitního systému	přecitlivělost na přípravek			
Psychiatrické poruchy	somnolence	zmatenost, 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
Poruchy jater a žlučových cest	zvýšené hodnoty jaterních testů			hepatitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	bolest hlavy	únava		

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

² Ojedinelá 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 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 relativně významného předávkování (200 mg a 105 mg/den, po dobu 3 dnů) se objevily pouze příznaky jako únava, slabost a/nebo průjem, případně předávkování proběhlo bez příznaků. Při požití dávek, které nepřesáhly 140 mg nebo u kterých dávka nebyla známa, se projevovalo ovlivnění

centrálního nervového systému (zmatenost, otupělost, somnolence, vertigo, agitovanost, agresivita, halucinace a poruchy chůze) a/nebo trávicího 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 poskytnuta symptomatická léčba a provedena plazmaferéza. Pacient se zotavil bez následků.

V případě jiného významného předávkování pacient přežil a zotavil se. Tento pacient požil 400 mg memantinu perorálně. U pacienta se objevily příznaky 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 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), má 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 u neurodegenerativní demence.

Mechanismus účinku

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 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 zahrnuto 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 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 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 nenavědčuje ovlivnění absorpce memantinu potravou.

Distribuce

Při denních dávkách 20 mg se plazmatické koncentrace memantinu v ustáleném stavu pohybují 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 mozkomíšního 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 ^{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 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.

Farmakokinetický / farmakodynamický vztah

Při dávce 20 mg denně dosahují hladiny memantinu v CSF hodnoty k_i (k_i = inhibiční konstanta) memantinu, 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

Potahované tablety:

Jádro tablety pro 10 a 20 mg potahované tablety:

mikrokrytalická celulóza
koloidní bezvodý oxid křemičitý
sodná sůl kroskarmelózy
hypromelóza 2910
mastek
magnesium-stearát

Potah tablety pro 10 a 20mg potahovanou tabletu

10mg potahovaná tableta

Potah Instacoat universal A05R00013 bílý:
hypromelóza 2910
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)

20mg potahovaná tableta

Potah Instacoat universal A05R00608 hnědý:
hypromelóza 2910,
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

HDPE lahvička: po prvním otevření 75 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Morysa je dostupný v PVC-PVDC/Al blistrech.

Velikost balení 28, 42, 56 a 98 tablet.

Přípravek Morysa je dostupný v HDPE lahvičce s bílým polypropylenovým uzávěrem, s bílým až téměř bílým bezpečnostním víčkem (dřevitá lepenka/Al/PVDC) a s potištěným polštářkem se silikagelovým vysoušedlem.

Velikost balení 30, 100 a 500 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
náměstí Republiky 1078/1
110 00 Praha 1 – Nové Město

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

10 mg: 06/313/14-C

20 mg: 06/314/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 9. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 4. 2024