PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Memantine LEK 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.
Žlutá, oválná potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně.
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 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 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 snášená. Pokud již není terapeutický účinek patrný nebo pokud pacient léčbu přestal snášet, je třeba zvážit ukončení léčby memantinem.

<u>Dávkování</u>

Dospělí
Titrace dávky
Maximální denní dávka je 20 mg. Aby se snížilo riziko výskytu nežádoucích účinků, dosahuje se udržovací dávky postupnou vzestupnou titrací 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

Přípravek již není registrován

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 tablety jednou denně), jak je uvedeno výše.

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 být denní dávka 10 mg. Pokud je tato dávka pacientem minimálně 7 dnů dobře snášena, může být dle schématu titrace zvýšena na 20 mg/den. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 5 – 29 ml/min) má být denní dávka 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 Memantine LEK se u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Memantine LEK u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Memantine LEK je určen k perorálnímu podání.
Přípravek Memantine LEK se podává jednou denně a má se užívat ve stejnou dobu každý den. Potahované tablety se mohou užívat s jídlem nebo nalačno.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita 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 konvulzí 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, nekompenzovaným městnavým srdečním selháním (NYHA III-IV) nebo nekontrolovanou hypertenzí.

Přípravek již není registrován

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 tableta, 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 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.
- 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). O možném riziku kombinace memantinu a fenytoinu byla publikována jedna kazuistika.
- 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. Ačkoliv 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 relevantní interakce mezi léčivými látkami při podávání memantinu s glyburidem/metforminem nebo donepezilem.

V klinických studiích mladých zdravých subjektů nebyl prokázán žádný relevantní 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 lidského mateřského mléka, ovšem pokud se uváží lipofilita léčivé látky, je průnik do mateřského mléka pravděpodobný. Ženy užívající memantin nemají kojit.

Přípravek již není registrován

Fertilita

Během neklinických studií plodnosti u samců a samic nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky memantinu.

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 memantin má mírný až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, takže ambulantní pacienti musí být upozorněni, aby věnovali řízení vozidel a obsluze 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 se skupinou s placebem. Nežádoucí účinky byly obvykle lehké až středně těžké. 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 v klinických studiích s memantinem a ze zkušeností po jeho uvedení na trh.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů s použitím následující konvence: velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100, <1/10), méně časté (≥1/1 000, <1/100), vzácné (≥1/10 000, <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000), 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 Méně časté Méně časté Není známo	Somnolence Zmatenost Halucinace[1] Psychotické reakce[2]
Poruchy nervového systému	Časté Časté Méně časté Velmi vzácné	Závratě Poruchy rovnováhy Poruchy chůze Epileptické záchvaty
Srdeční poruchy	Méně časté	Srdeční selhání
Cévní poruchy	Časté Méně časté	Hypertenze Žilní trombóza/trombembolismus
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Časté Méně časté	Zácpa Zvracení

Přípavek již není registrován

	Není známo	Pankreatitida[2]
Poruchy jater a žlučových cest	Časté Není známo	Zvýšené hodnoty jaterních testů Hepatitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté Méně časté	Bolest hlavy Únava

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

[2] Ojedinělá hlášení z postmarketingových zkušeností.

Alzheimerova choroba bývá spojována s výskytem deprese, sebevražedných představ a sebevraždy. Podle postmarketingových zkušeností byly tyto nežádoucí 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 národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

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

Symptomy

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 projevily příznaky 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 se zotavil bez trvalých následků.

V případě jiného významného předávkování pacient požil 400 mg memantinu perorálně a rovněž přežil a zotavil 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 použity standardní lékařské postupy k odstranění léčivé látky, např. gastrická laváž, podání aktivního uhlí (přerušení 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

Přípravek již není registrován

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika, ostatní léčiva 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.

Memantin je nekompetitivní antagonista 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 (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 µmol) 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 okolo 10 l/kg. Přibližně 45 % memantinu se váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Přípravek již není registrován

V krevním oběhu člověka se nachází přibližně 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 memantinem značeným ^{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 $t_{½}$ 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.

Ffarmakokinetický/farmakodynamický vztah

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

Příbaleček již není registrován

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulosa
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Al/PVC/PVDC blistry v krabičkách obsahujících 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 a 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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Řecko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/826 /001
EU/1/13/826 /002
EU/1/13/826 /003
EU/1/13/826 /004
EU/1/13/826 /005
EU/1/13/826 /006
EU/1/13/826 /012
EU/1/13/826 /013

Přípravek již není registrován

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. dubna 2013
Datum posledního prodloužení: 08. leden 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV NÁZEV PŘÍPRAVKU

Memantine LEK 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.
Světle červené oválná potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně.
Půlicí rýha není určena k rozlomení 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. 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 třebai nadále pravidelně vyhodnocovat podle současných klinických doporučení pro léčbu. Udržovací terapie memantinem může pokračovat, dokud je přínosná a pacientem snášená. Pokud již není terapeutický účinek 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 se během prvních 4 týdnů léčby postupně zvyšuje a dosahuje 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.

Od týdne 4 dále (den 22-28):
Pacient má užívat jednu 20mg potahovanou tabletu denně po dobu 7 dnů.

Přípravek již není registrován

Maximální denní dávka je 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, jak je uvedeno výše.

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 být denní dávka 10 mg. Pokud je tato dávka pacientem minimálně 7 dnů dobře snášena, může být dle schématu titrace nastavování zvýšena na 20 mg/den. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 5 – 29 ml/min) má být denní dávka 10 mg denně.

Porucha funkce jater
U pacientů s lehkou až středně těžkouporuchou funce 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 Memantine LEK se u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Memantine LEK u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Memantine LEK je určen k perorálnímu podání.
Přípravek Memantine LEK se podává jednou denně a měl by se užívat ve stejnou dobu každý den. Potahované tablety se mohou užívat s nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita 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 konvulzí 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, 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.

Přípravek již není registrován

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tableta, 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 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.
- 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 memantin a fenytoin.
- Některé účinné 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. Ačkoliv 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 relevantní interakce mezi léčivými látkami při podávání memantinu s glyburidem/metforminem nebo donepezilem.

V klinických studiích mladých zdravých dobrovolníků nebyl prokázán žádný relevantní 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 užívány 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 lidského mateřského mléka, ovšem pokud se uváží lipofilita léčivé látky, je průnik do mateřského mléka pravděpodobný. Ženy užívající memantin nemají kojit.

Plodnost

Přípravek již není registrován

Během neklinických studií plodnosti u samců a samic nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky memantinu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Středně těžká až těžká forma Alzheimerovy choroby obvykle narušuje schopnost řízení motorových vozidel a omezuje obsluhustrojů. Navíc Memantine LEK může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, takže ambulantní pacienti musí být upozorněni, aby tomu věnovali 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 reakcí se nelišil u pacientů užívajících memantin v porovnání se skupinou s placebem. Nežádoucí reakce byly obvykle lehké až středně těžké. Nejčastější nežádoucí reakce, 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 v klinických studiích s memantinem a ze zkušeností po jeho uvedení na trh.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů s použitím následující konvence: velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100, <1/10), méně časté (≥1/1 000, <1/100), vzácné (≥1/10 000, <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000), 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 Méně časté Méně časté Není známo	Somnolence Zmatenost Halucinace[1] Psychotické reakce[2]
Poruchy nervového systému	Časté Časté Méně časté Velmi vzácné	Závratě Poruchy rovnováhy Poruchy chůze Epileptické záchvaty
Srdeční poruchy	Méně časté	Srdeční selhání
Cévní poruchy	Časté Méně časté	Hypertenze Žilní trombóza/trombembolismus
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Časté Méně časté	Zácpa Zvracení

Přípavek již není registrován

	Není známo	Pankreatitida[2]
Poruchy jater a žlučových cest	Časté Není známo	Zvýšené hodnoty jaterních testů Hepatitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté Méně časté	Bolest hlavy Únava

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

[2] Ojedinělá hlášení z postmarketingových zkušeností.

Alzheimerova choroba bývá spojována s výskytem deprese, sebevražedných představ a sebevraždy. Podle postmarketingových zkušeností byly tyto nežádoucí 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 národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

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

Symptomy

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 projevily příznaky 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 se zotavil bez trvalých následků.
V případě jiného významného předávkování pacient požil 400 mg memantinu perorálně a rovněž přežil a zotavil 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 použity standardní lékařské postupy k odstranění účinné látky, např. gastrická laváž, podání aktivního uhlí (přerušení 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

Přípravek již není registrován

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, ostatní léčiva 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.

Memantin je nekompetitivní antagonista 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 (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 meta-analýze byli zahrnuti pacienti léčeni 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 mozkomíšní 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 přibližně 80 % memantinu v nezměněné formě. Hlavními metabolity u člověka jsou N-3,5-dimethyl-gludantan, směs isomerů 4- a 6-hydroxy-memantinu a 1-

Přípravek již není registrován

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 memantinem značeným ^{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 $t_{½}$ 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 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 účinných 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

Mikrokrystalická celulosa

Příbavek již není registrován

Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Al/PVC/PVDC blistry v krabičkách obsahujících 28, 30, 42, 56, 98 a 100 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Řecko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/826 /007
EU/1/13/826 /008
EU/1/13/826 /009
EU/1/13/826 /010
EU/1/13/826 /011
EU/1/13/826 /015

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. dubna 2013

Přípravek již není registrován

Datum posledního prodloužení registrace: 08. leden 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, 1526 Ljubljana
Slovinsko

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture
Block No 5
EL-69300 Rodopi
Řecko

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Řecko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanovených v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněný na evropském webovém portál pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

Přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Memantine LEK 10 mg potahované tablety
memantini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
42 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
112 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Přípravek již není registrován

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Řecko
Tel.: +30 210 66 65 067
Email: info@pharmathen.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/826 /001 28 potahovaných tablet
EU/1/13/826 /002 30 potahovaných tablet
EU/1/13/826 /003 42 potahovaných tablet
EU/1/13/826 /004 50 potahovaných tablet
EU/1/13/826 /005 56 potahovaných tablet
EU/1/13/826 /006 60 potahovaných tablet
EU/1/13/826 /012 98 potahovaných tablet
EU/1/13/826 /013 100 potahovaných tablet
EU/1/13/826 /014 112 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Memantine LEK 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

Přípravek již není registrován

SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PRO TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Memantine LEK 10 mg potahované tablety
memantini hydrochloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍM OBALU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Memantine LEK 20 mg potahované tablety
memantini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Potahovaná tableta
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
42 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do }

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Přípravek již není registrován

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Řecko
Tel.: +30 210 66 65 067
Email: info@pharmathen.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/13/826 /007 28 potahovaných tablet
EU/1/13/826 /008 30 potahovaných tablet
EU/1/13/826 /009 42 potahovaných tablet
EU/1/13/826 /010 56 potahovaných tablet
EU/1/13/826 /011 98 potahovaných tablet
EU/1/13/826 /015 100 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Memantine LEK 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

Přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

BLISTR PRO TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Memantine LEK20 mg potahované tablety
memantini hydrochloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Memantine LEK 10 mg potahované tablety
Memantine LEK 20 mg potahované tablety
memantini hydrochloridum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat , protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Memantine LEK a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Memantine LEK užívat
3. Jak se přípravek Memantine LEK užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Memantine LEK uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Memantine LEK a k čemu se používá

Jak přípravek Memantine LEK účinkuje

Memantine LEK obsahuje léčivou látku memantin-hydrochlorid.
Memantine LEK patří do skupiny přípravků používaných k léčbě demence.
Ztráta paměti u Alzheimerovy nemoci nastává v důsledku poruchy přenosu signálů v mozku. Mozek obsahuje tzv. N-methyl-D-aspartátové (NMDA) receptory, které zprostředkovávají přenos nervových vzruchů důležitých pro učení a paměť. Memantine LEK patří do skupiny přípravků nazývaných antagonisté NMDA receptorů. Memantine LEK ovlivňuje tyto NMDA receptory a zlepšuje tak přenos nervových signálů a paměť.

K čemu se Memantine LEK používá

Memantine LEK se používá k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou formou Alzheimerovy choroby.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Memantine LEK užívat

Neužívejte přípravek Memantine LEK
- jestliže jste alergický(á) na memantin-hydrochlorid nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření
Před užitím přípravku Memantine LEK se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem
- jestliže se u Vás v minulosti objevily epileptické záchvaty
- jestliže jste nedávno prodělal(a) srdeční příhodu (infarkt myokardu), nebo pokud trpíte městnavým srdečním selháním nebo neléčenou hypertenzí (vysoký krevní tlak).

Přípravek již není registrován

V těchto případech má být léčba pečlivě sledována a Váš lékař bude přínos léčby přípravkem Memantine LEK pravidelně vyhodnocovat.

Pokud máte poruchu funkce ledvin (problémy s ledvinami), lékař bude činnost ledvin pečlivě sledovat a pokud to bude nutné, upraví dávku memantinu.

Je nutno se vyhnout současnému užívání těchto přípravků: amantadin (k léčbě Parkinsonovy choroby), ketamin (látka obvykle používaná jako anestetikum), dextromethorfan (obvykle se používá k léčbě kašle) a jiných antagonistů NMDA receptorů.

Děti a dospívající
U dětí a dospívajících do 18 let se podávání přípravku Memantine LEK nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Memantine LEK

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. To se týká i přípravků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Memantine LEK může ovlivnit účinky zejména dále uvedených léků a jejich dávka pak může být Vaším lékařem upravena:

- amantadin, ketamin, dextromethorfan
- dantrolen, baklofen
- cimetidin, ranitidin, prokainamid, chinidin, chinin, nikotin
- hydrochlorothiazid (nebo jakákoli kombinace s hydrochlorothiazidem)
- anticholinergika (látky užívané k léčbě poruch hybnosti nebo křečí zažívacího ústrojí)
- antikonvulziva (látky užívané k předcházení epileptických záchvatů a jejich léčbě)
- barbituráty (látky užívané k navození spánku)
- dopaminergní agonisté (jako L-dopa nebo bromokryptin)
- neuroleptika (látky užívané k léčbě duševních onemocnění)
- perorální antikoagulancia (přípravky proti srážení krve užívané ústy)

V případě Vašeho přijetí do nemocnice oznamte lékaři, že užíváte přípravek Memantine LEK.

Memantine LEK s jídlem a pitím
Informujte svého lékaře, pokud jste nedávno změnil(a) nebo hodláte zásadním způsobem změnit své stravovací návyky (např. přechod z běžné na vegetariánskou stravu) nebo pokud trpíte ledvinovou tubulární acidózou (stav, kdy se vlivem renální dysfunkce (snížená funkce ledvin) dostává do krevního oběhu nadměrné množství kysele reagujících látek), případně závažnou infekcí močových cest. Lékař Vám může v takových případech upravit dávku.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat .

Těhotenství
Užívání memantinu v těhotenství se nedoporučuje.

Kojení
Ženy užívající přípravek Memantine LEK nemají kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Váš lékař rozhodne, zda Vám onemocnění umožňuje bezpečné řízení motorových vozidel a obsluhu strojů. Memantine LEK může změnit schopnost reakce natolik, že řízení motorových vozidel a obsluha strojů nejsou vhodné.

Přípravek již není registrován

Memantine LEK obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tableta, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Memantine LEK používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování
Doporučená dávka přípravku Memantine LEK pro dospělé a starší pacienty je 20 mg jednou denně. Aby se snížilo riziko výskytu nežádoucích účinků, dosahuje se této dávky postupně podle uvedeného postupu léčby:

týden 1	polovina 10mg tablety
týden 2	jedna 10mg tableta
týden 3	jeden a půl 10mg tablety
týden 4 a dále	dvě 10mg tablety nebo jedna 20mg tableta jednou denně

Obvyklá úvodní dávka je polovina 10 mg tablety jednou denně (1 x 5 mg) po dobu prvního týdne. Tato dávka se zvyšuje ve druhém týdnu na jednu 10 mg tabletu jednou denně (1 x 10 mg) a dále ve třetím týdnu na jednu a půl 10 mg tablety jednou denně. Od čtvrtého týdne je obvyklá dávka 2 tablety jednou denně (1 x 20 mg).

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin
Pokud máte poruchu funkce ledvin, lékař dávku upraví podle Vašeho zdravotního stavu. V takovém případě Vám bude lékař pravidelně kontrolovat činnost ledvin.

Způsob podání
Memantine LEK se užívá perorálně (ústy) jednou denně. K dosažení příznivého účinku léku je nutno jej užívat pravidelně každý den ve stejnou denní dobu. Tablety spolkněte a zapijte vodou. Tablety lze užívat společně s jídlem nebo též na lačno.

Délka léčby
Pokračujte v léčbě přípravkem Memantine LEK tak dlouho, dokud je pro Vás přínosem. Lékař bude pravidelně vyhodnocovat Vaši léčbu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Memantine LEK, než jste měl(a)
- Nadměrná dávka přípravku Memantine LEKby Vám obvykle neublíží. Mohou se u Vás ve zvýšené míře vyskytnout nežádoucí účinky uvedené v bodě 4. “Možné nežádoucí účinky“.
- V případě výrazného předávkování přípravkem Memantine LEK vyhledejte lékaře nebo jej požádejte o radu, protože můžete potřebovat lékařskou péči

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Memantine LEK
- Pokud opomenete užít předepsanou dávku, počkejte a vezměte si následující dávku v obvyklou dobu.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Přípravek již není registrován

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky jsou obvykle lehké až středně těžké.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- Bolest hlavy, ospalost, zácpa, zvýšené hodnoty jaterních testů, závratě, poruchy rovnováhy, dušnost, zvýšení krevního tlaku a přecitlivělost na přípravek

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- Únava, plísňové infekce, zmatenost, halucinace, zvracení, poruchy chůze, srdeční selhání a tvorba krevních sraženin v žilách (trombóza/tromboembolismus)

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000):

- Záchvaty křečí

Není známo (četnost nelze dostupných údajů určit):

- Zánět slinivky břišní, zánět jater (hepatitida) a psychotické reakce

Alzheimerova choroba bývá sama o sobě často doprovázena depresí, sebevražednými představami a sebevraždou. Tyto případy se vyskytly též u pacientů léčených memantinem.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Memantine LEK uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Memantine LEK obsahuje

- Léčivá látka je memantini hydrochloridum.
  Jedna 10mg tableta obsahuje memantini hydrochloridum 10 mg, což odpovídá memantinum 8,31 mg.
  Jedna 20mg tableta obsahuje memantini hydrochloridum 20 mg, což odpovídá memantinum 16,62 mg.

Přípravek již není registrován

- Další pomocné látky jsou:
  Jádro tablety: sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrystalická celulosa , magnesium-stearát

  10 mg:
  Potahová vrstva tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), mastek, makrogol 3350, a žlutý oxid železitý (E 172).

  20 mg:
  Potahová vrstva tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), mastek, makrogol 3350, žlutý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172).

Jak Memantine LEK vypadá a co obsahuje toto balení

Memantine LEK 10 mg potahované tablety jsou žluté, oválné potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Tableta může být rozdělena do dvou stejných dávek.Memantine LEK 20 mg potahované tablety jsou světle červené, oválné potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

Memantine LEK 10 mg potahované tablety jsou k dispozici v PVC/PVDC/Al blistrech
v balení po 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 a 112 tabletách.
Memantine LEK 20 mg potahované tablety jsou k dispozici v PVC/PVDC/Al blistrech
v balení po 28, 30, 42, 56, 98 a 100 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
Pharmathen S.A., 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Řecko

Výrobci
Pharmathen S.A , 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Řecko
Pharmathen International S.A., Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Řecko
Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovinsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien
Sandoz n.v./s.a.
Tél/Tel: +32 2 722 97 81

България
Sandoz d.d Representative office
Тел.: + 359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: + 370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz n.v./s.a.
Tel: + 32 2 722 97 81

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: + 36 1 430 2896

Malta
Cherubino LTD
Tel: + 356 21 343 270

Přípravek již není registrován

Deutschland
Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 08024 902-4513

Eesti
Sandoz d.d. Estonia
Tel: + 372 6652405

Ελλάδα
Sambrook Pharmaceuticals Med SA
800 110 0333 (χωρίς χρέωση) / +30-210-8194280

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: + 34 91 740 12 92

France
Sandoz
Tel: +33 1 49 64 48 21

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
ROWEX LTD
Tel: + 353 27 50077

Ísland
Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: + 39 02 96 54 3483

Κύπρος
P.T.Hadjigeorgiou Co Ltd
Τηλ: + 357 – 25372425

Latvija
Sandoz d.d. representative office Latvia.
Tel: + 371 6789 2006

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: + 31 (0)36 5241600

Norge
Sandoz A/S
Tlf: + 45 6395 1000

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: + 43 5338 200

Polska
Lek S.A.
Tel.: + 48 /22/ 549 15 43, +48 /22/ 549 07 24

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: + 351 21 196 40 00

România
Sandoz SRL Romania
Tel: + 40 21 407 51 83

Slovenija
Lek Pharmaceuticals d.d.
Tel: + 386 1 580 3327

Slovenská republika
Sandoz d.d. organizacna zlozka
Tel: + 421-2/48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: + 45 6395 1000

Sverige
Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

United Kingdom
Sandoz Limited
Tel: + 44 1276 698020

Příbavek již není registrován

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu