

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Memantine Grindeks 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg υδροχλωρικής μεμαντίνης που ισοδυναμεί με 8,3 mg μεμαντίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 166,44 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (Δισκίο).

Λευκά έως υπόλευκα, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, επιμήκη δισκία με στρογγυλεμένα άκρα, κοίλο στη μέση και διαχωριστική γραμμή και στις δύο πλευρές. Μέγεθος δισκίου: μήκος περίπου 12,7 mm, ύψος 3,7 mm.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μέτρια έως σοβαρή νόσος Alzheimer.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινάει και να επιβλέπεται από γιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της άνοιας Alzheimer.

Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να ξεκινάει μόνο με την παρουσία του ατόμου που φροντίζει τον ασθενή και που θα ελέγχει τακτικά τη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος από τον ασθενή. Η διάγνωση θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες. Η ανοχή στη μεμαντίνη και η δοσολογία θα πρέπει να επανελέγχονται σε τακτά χρονικά διαστήματα, κατά προτίμηση εντός τριών μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Στη συνέχεια, το κλινικό όφελος της μεμαντίνης και η ανοχή του ασθενούς σε αυτή, θα πρέπει να επανελέγχονται σε τακτά χρονικά διαστήματα, σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές οδηγίες. Η αγωγή συντήρησης μπορεί να συνεχιστεί για όσο διάστημα υπάρχει θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή και για όσο διάστημα ο ασθενής παρουσιάζει ανοχή στη θεραπεία με μεμαντίνη. Η διακοπή της μεμαντίνης θα πρέπει να εξετάζεται όταν δεν υπάρχουν πλέον ενδείξεις θεραπευτικής δράσης ή εάν ο ασθενής δεν παρουσιάζει ανοχή στη θεραπεία.

Δοσολογία

Ενήλικες

Τιτλοποίηση δόσης

Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 20 mg. Για να μειωθεί ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, η δόση συντήρησης επιτυγχάνεται με ανοδική τιτλοποίηση 5mg ανά ανά εβδομάδα κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 εβδομάδων, ως εξής:

Πίνακας 1 Τιτλοποίηση δόσης

Εβδομάδες (ημέρες)	Δοσολογία μία φορά την ημέρα
Εβδομάδα 1 (ημέρα 1-7)	Ημερησίως μισό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg (5mg) για 7 ημέρες
Εβδομάδα 2 (ημέρα 8-14)	Ημερησίως ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg (10mg) για 7 ημέρες
Εβδομάδα 3 (ημέρα 15-21)	Ημερησίως ένα και μισό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg (15mg) για 7 ημέρες
Από εβδομάδα 4 και μετά	Ημερησίως δύο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg (20mg)

Δόση συντήρησης

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 20mg ημερησίως.

Ηλικιωμένοι

Με βάση τις κλινικές μελέτες, η συνιστώμενη δόση για ασθενείς άνω των 65 ετών είναι 20 mg ημερησίως (δύο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg), όπως περιγράφεται παραπάνω.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min) η δόση πρέπει να είναι 10 mg ημερησίως. Εάν εμφανίζουν καλή ανοχή μετά από τουλάχιστον 7 ημέρες θεραπείας, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τα 20 mg/ημέρα σύμφωνα με το καθιερωμένο σχήμα τιτλοποίησης. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 5-29 ml/min) η ημερήσια δόση πρέπει να είναι 10 mg την ημέρα.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A και Child-Pugh B) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την χρήση της μεμαντίνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η χορήγηση της μεμαντίνης δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μεμαντίνη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση. Το Memantine Grindeks πρέπει να χορηγείται μια φορά την ημέρα και θα πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναγράφονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συνιστάται προσοχή στους ασθενείς με επιληψία, προηγούμενο ιστορικό σπασμών ή ασθενείς με

προδιαθετικούς παράγοντες για επιληψία.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών N-methyl-D-aspartate (NMDA) όπως αμανταδίνης, κεταμίνης ή δεξτρομεθορφάνης. Αυτές οι ουσίες ενεργούν στο ίδιο σύστημα υποδοχέων όπως και η μεμαντίνη, και επομένως οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (σχετιζόμενες κυρίως με το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα) ενδέχεται να είναι πιο συχνές ή πιο έντονες (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Μερικοί παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν το pH των ούρων (βλ. παράγραφο 5.2 «Αποβολή») πιθανόν να απαιτούν προσεκτική παρακολούθηση του ασθενή. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν δραστικές αλλαγές της διατροφής, π.χ. από διατροφή με βάση το κρέας σε διατροφή με βάση τα λαχανικά, ή μαζική πρόσληψη ρυθμιστικών διαλυμάτων γαστρικής αλκαλοποίησης. Επίσης, το pH των ούρων μπορεί να αυξάνει από καταστάσεις οξέωσης του νεφρικού σωληναρίου (RTA) ή σοβαρών μολύνσεων της ουροφόρου οδού από το βακτήριο *Πρωτεύς*.

Στις περισσότερες κλινικές δοκιμές, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη-αντιρροπούμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III-IV), ή ανεξέλεγκτη υπέρταση. Ως συνέπεια αυτού, υπάρχει μόνο περιορισμένος αριθμός διαθέσιμων στοιχείων και θα πρέπει οι ασθενείς που πάσχουν από αυτές τις παθήσεις να επιτηρούνται στενά.

Τα δισκία Memantine Grindeks περιέχουν λακτόζη (ως μονοϋδρική). Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δε θα πρέπει να λάβουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Εξαιτίας των φαρμακολογικών επιδράσεων και του μηχανισμού δράσης της μεμαντίνης ενδέχεται να παρατηρηθούν οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις:

- Ο τρόπος δράσης υποδηλώνει ότι οι επιδράσεις της L-dopa, των ντοπαμινεργικών αγωνιστών, και των αντιχολινεργικών μπορούν να ενισχύονται με ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή με ανταγωνιστές-NMDA όπως η μεμαντίνη. Η δράση των βαρβιτουρικών και των αντιψυχωσικών ενδέχεται να μειώνεται. Η ταυτόχρονη χορήγηση της μεμαντίνης με τους αντισπασμωδικούς παράγοντες, δαντρολένιο ή βακλοφαίνη, μπορεί να τροποποιεί τη δράση τους και πιθανόν να απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.
- Η ταυτόχρονη χρήση μεμαντίνης και αμανταδίνης θα πρέπει να αποφεύγεται, εξαιτίας του κινδύνου φαρμακοτοξικής ψύχωσης. Και οι δύο ουσίες είναι χημικώς συγγενείς ανταγωνιστές-NMDA. Το ίδιο μπορεί να ισχύει και για την κεταμίνη και τη δεξτρομεθορφάνη (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Υπάρχει επίσης μία δημοσιευμένη αναφορά περίπτωσης πιθανού κινδύνου σχετικά με το συνδυασμό μεμαντίνης και φαινυτοΐνης.
- Υπάρχει πιθανότητα και άλλες δραστικές ουσίες όπως η σιμετιδίνη, η ρανιτιδίνη, η προκαϊναμίδη, η κινιδίνη, η κινίνη και η νικοτίνη οι οποίες χρησιμοποιούν το ίδιο νεφρικό κατιονικό σύστημα μεταφοράς όπως και η αμανταδίνη να αλληλεπιδρούν με τη μεμαντίνη και να οδηγούν σε ενδεχόμενο κίνδυνο αυξημένων επιπέδων στο πλάσμα.
- Μπορεί να υπάρξει πιθανότητα μειωμένων επιπέδων υδροχλωροθειαζίδης (HCT) στον ορό όταν η μεμαντίνη συγχωρηγείται με HCT ή οποιονδήποτε συνδυασμό με HCT.
- Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά αύξησης του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Πηλίκου (INR) σε ασθενείς που ταυτόχρονα λάμβαναν θεραπεία με βαρφαρίνη. Παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια αιτιολογική συσχέτιση, συνιστάται στενή παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης ή του INR σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με χορηγούμενα από του στόματος αντιπηκτικά.

Σε φαρμακοκινητικές (ΦΚ) μελέτες μιας δόσης σε υγιή νεαρά άτομα, δεν παρατηρήθηκε σχετική δραστικής ουσίας με δραστική ουσία αλληλεπίδραση της μεμαντίνης με τις γλυμπουρίδη/μετφορμίνη ή δονεπεξίλη.

Σε μια κλινική μελέτη σε υγιή νεαρά άτομα, δεν παρατηρήθηκε σχετική επίδραση της μεμαντίνης στην φαρμακοκινητική της γκαλανταμίνης.

Η μεμαντίνη δεν ανέστειλε τα CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, τη φλαβίνη που περιείχε μονοξυγενάση, το εποξειδίου υδρολάσης ή τη σουλφούρωση *in vitro*.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση της μεμαντίνης κατά την κύηση. Οι μελέτες σε ζώα υποδηλώνουν κάποια πιθανότητα μείωσης της ενδομήτριας ανάπτυξης στα επίπεδα έκθεσης, τα οποία είναι όμοια ή ελαφρώς υψηλότερα από την ανθρώπινη έκθεση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Δε θα πρέπει να γίνεται χρήση της μεμαντίνης στη διάρκεια της κύησης, εκτός και εάν αυτό είναι απολύτως αναγκαίο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η μεμαντίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, αλλά αυτό είναι πιθανό να συμβαίνει λαμβάνοντας υπόψη τη λιποφιλικότητα της ουσίας. Οι γυναίκες που λαμβάνουν μεμαντίνη δε θα πρέπει να θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μέτρια έως σοβαρή νόσος Alzheimer συνήθως προκαλεί διαταραχή της απόδοσης στην οδήγηση και θέτει σε κίνδυνο την ικανότητα χειρισμού μηχανημάτων. Επιπλέον, το Memantine Grindeks έχει ήπιες έως μέτριες επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Συνεπώς, οι εξωτερικοί ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να λαμβάνουν ιδιαίτερη μέριμνα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες στην ήπια έως σοβαρή άνοια, στις οποίες έλαβαν μέρος 1.784 ασθενείς σε θεραπεία με μεμαντίνη και 1.595 ασθενείς σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με τη μεμαντίνη δεν διέφερε από εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στην ομάδα της μεμαντίνης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν ζάλη (6,3% έναντι 5,6% αντίστοιχα), κεφαλαλγία (5,2% έναντι 3,9%), δυσκοιλιότητα (4,6% έναντι 2,6%), υπνηλία (3,4% έναντι 2,2%) και υπέρταση (4,1% έναντι 2,8%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA κατηγορίας οργανικού συστήματος και τη σύμβαση συχνότητας ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Σε κάθε ομάδα συχνοτήτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ/ΟΡΓΑΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	Λοιμώξεις από μύκητες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Υπερευαισθησία στο φάρμακο
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Μη γνωστές	Υπνηλία Σύγχυση Ψευδαισθήσεις ¹ Ψυχωσικές αντιδράσεις ²

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές Συχνές Όχι συχνές Πολύ σπάνιες	Ζάλη Διαταραχές ισορροπίας Ανώμαλη βάδιση Επιληπτικές κρίσεις
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές	Υπέρταση Φλεβική θρόμβωση/θρομβοεμβολή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές Όχι συχνές Μη γνωστές	Δυσκοιλιότητα Έμετος Παγκρεατίτιδα ²
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές Μη γνωστές	Αυξημένες τιμές ηπατικής λειτουργίας Ηπατίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές Όχι συχνές	Κεφαλαλγία Κόπωση

¹ Οι ψευδαισθήσεις παρατηρήθηκαν κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή νόσο Alzheimer.

² Μεμονωμένα περιστατικά τα οποία αναφέρθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Η νόσος Alzheimer έχει συσχετιστεί με την κατάθλιψη, τον αυτοκτονικό ιδεασμό και την αυτοκτονία. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά τέτοια περιστατικά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με μεμαντίνη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR- 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380 /337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υπερδοσολογία μεμαντίνης

Συμπτώματα

Σχετικά μεγάλες υπερδοσολογίες (200 mg και 105 mg/ημέρα για 3 ημέρες, αντίστοιχα) έχουν συσχετιστεί είτε μόνο με συμπτώματα κούρασης, αδυναμίας και/ή διάρροιας είτε με απουσία συμπτωμάτων. Στις παρακάτω περιπτώσεις υπερδοσολογίας με λιγότερο από 140 mg ή με άγνωστη δόση, οι ασθενείς εμφάνισαν συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (σύγχυση, νύστα, υπνηλία, ίλιγγο, διέγερση, επιθετικότητα, ψευδαισθήσεις και διαταραχές βάδισης) και/ή από το γαστρεντερικό (έμετος και διάρροια).

Στην πιο ακραία περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής επέζησε μετά από λήψη 2000 mg μεμαντίνης από το στόμα με επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (κόμα για 10 ημέρες και αργότερα διπλωπία και διέγερση). Ο ασθενής υποβλήθηκε σε συμπτωματική θεραπεία και πλασμαφαίρεση. Ο ασθενής ανένηψε χωρίς μόνιμες συνέπειες.

Σε μια άλλη περίπτωση μεγάλης υπερδοσολογίας, ο ασθενής επίσης επέζησε και ανένηψε. Ο ασθενής είχε λάβει 400 mg μεμαντίνης από το στόμα. Ο ασθενής εμφάνισε συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως ανησυχία, ψύχωση, οπτικές ψευδαισθήσεις, μείωση του επιληπτικού οδού,

υπνηλία, λήθαργο και απώλεια συνείδησης.

Θεραπεία

Η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική. Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο. Οι τυπικές κλινικές διαδικασίες για την απομάκρυνση της δραστικής ουσίας π.χ. γαστρική πλύση, *φαρμακευτικός άνθρακας* (διακοπή της ενδεχόμενης εντερο-ηπατικής επανακυκλοφορίας), αύξηση της οξύτητας των ούρων, υποχρεωτική διούρηση, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ανάλογα με τις ανάγκες.

Σε περίπτωση που υπάρχουν σημεία και συμπτώματα γενικής υπερδιέγερσης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), θα πρέπει να εξετάζεται η εφαρμογή προσεκτικής συμπτωματικής κλινικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα κατά της άνοιας, κωδικός ATC: N06DX01.

Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία ότι η δυσλειτουργία της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης, ιδιαίτερα στους υποδοχείς-NMDA, συνεισφέρει τόσο στην έκφραση συμπτωμάτων όσο και στην εξέλιξη της ασθένειας στην περίπτωση της νευροεκφυλιστικής άνοιας.

Η μεμαντίνη είναι ένας εξαρτώμενος από την τάση, μέτριας συγγένειας μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής των υποδοχέων-NMDA. Ρυθμίζει τη δράση των παθολογικά αυξημένων τονικών επιπέδων γλουταμινικού που μπορούν να οδηγήσουν σε νευρωνική δυσλειτουργία.

Κλινικές μελέτες

Σε μια βασική μελέτη μονοθεραπείας σε πληθυσμό ασθενών που έπασχαν από μέτρια έως σοβαρή νόσο Alzheimer (συνολική βαθμολογία MMSE, mini mental state examination, στην αρχική επίσκεψη από 3-14) συμπεριλήφθηκαν 252 εξωτερικοί ασθενείς. Η μελέτη έδειξε ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας με μεμαντίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στους 6 μήνες (ανάλυση περιπτώσεων υπό παρατήρηση για την κλίμακα clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus): $p=0,025$, την κλίμακα Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$, και την κλίμακα severe impairment battery (SIB): $p=0,002$).

Σε μια βασική μελέτη μονοθεραπείας με μεμαντίνη για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας νόσου Alzheimer (συνολική βαθμολογία MMSE στην αρχική επίσκεψη από 10 έως 22) συμπεριλήφθηκαν 403 ασθενείς. Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με μεμαντίνη παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στα κύρια τελικά σημεία: κλίμακα Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ($p=0,003$) και CIBIC-plus ($p=0,004$) κατά την εβδομάδα 24 (ανάλυση last observation carried forward LOCF). Σε μια άλλη μελέτη μονοθεραπείας σε ήπια έως μέτρια νόσο Alzheimer τυχαιοποιήθηκαν στο σύνολό τους 470 ασθενείς (συνολική βαθμολογία MMSE στην αρχική επίσκεψη από 11-23). Στην προοπτικώς καθορισμένη κύρια ανάλυση, δεν επιτεύχθηκε στατιστική σημαντικότητα στο κύριο τελικό σημείο της αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 24.

Μια μετανάλυση ασθενών με μέτρια έως σοβαρή νόσο Alzheimer (συνολική βαθμολογία MMSE < 20) από έξι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, διάρκειας 6 μηνών (συμπεριλαμβανομένων μελετών μονοθεραπείας και μελετών με ασθενείς σε θεραπεία με σταθερή δόση αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση υπέρ της θεραπείας με μεμαντίνη για την γνωστική κατάσταση, την γενική κλινική εικόνα και τη λειτουργική ικανότητα. Στους ασθενείς στους οποίους παρατηρήθηκε ταυτόχρονη επιδείνωση όλων των ανωτέρω τριών παραμέτρων, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική επίδραση της μεμαντίνης στην πρόληψη της επιδείνωσης, καθώς διπλάσιοι ασθενείς σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε σχέση με τους ασθενείς σε θεραπεία με μεμαντίνη παρουσίασαν επιδείνωση και στις τρεις παραμέτρους (21% έναντι 11%, $p<0,0001$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η μεμαντίνη έχει απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα περίπου 100%. Το T_{max} είναι μεταξύ 3 και 8 ωρών. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η τροφή επηρεάζει την απορρόφηση της μεμαντίνης.

Κατανομή

Οι ημερήσιες δόσεις των 20 mg οδηγούν σε σταθεροποιημένη κατάσταση με συγκεντρώσεις της μεμαντίνης στο πλάσμα που κυμαίνονται από 70 έως 150 ng/ml (0,5-1 μmol) με μεγάλες μεταξύ τους διακυμάνσεις. Όταν χορηγήθηκαν ημερήσιες δόσεις 5 έως 30 mg, η μέση τιμή του λόγου εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY)/ορού υπολογίστηκε στο 0,52. Ο όγκος της κατανομής είναι περίπου 10 l/kg. Το 45% περίπου της μεμαντίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Στον άνθρωπο, το 80% περίπου του υλικού που βρίσκεται στην κυκλοφορία και σχετίζεται με τη μεμαντίνη εμφανίζεται με τη μορφή του μητρικού συστατικού. Οι κυριότεροι ανθράπωνι μεταβολίτες είναι το N-3,5-dimethyl-gludantan, το ισομερές μίγμα του 4- και 6-hydroxy-memantine και το 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantane. Κανένας από αυτούς τους μεταβολίτες δεν παρουσιάζει δραστηριότητα ανταγωνιστή-NMDA. Σε συνθήκες *in vitro* δεν ανιχνεύτηκε καταλυόμενος μεταβολισμός από το κυτόχρωμα P 450.

Σε μία μελέτη όπου χορηγήθηκε ^{14}C -μεμαντίνη από στόματος, επανακτήθηκε κατά μέσο όρο το 84% της δόσης εντός 20 ημερών, με περισσότερο από το 99% να απεκκρίνεται νεφρικά.

Αποβολή

Η μεμαντίνη αποβάλλεται κατά τρόπο μονοεκθετικό με τελικό $t_{1/2}$ από 60 έως 100 ώρες. Σε εθελοντές με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η ολική κάθαρση (Cl_{tot}) ανέρχεται στα 170 ml/min/1,73 m² και μέρος της ολικής νεφρικής κάθαρσης επιτυγχάνεται με σωληναριακή απέκκριση.

Η νεφρική διεργασία περιλαμβάνει επίσης σωληναριακή επαναπορρόφηση, πιθανώς με τη μεσολάβηση πρωτεϊνών μεταφοράς κατιόντων. Ο ρυθμός νεφρικής αποβολής της μεμαντίνης σε συνθήκες αλκαλικών ούρων μπορεί να μειωθεί κατά ένα παράγοντα από 7 έως 9 (βλ. παράγραφο 4.4). Η αλκαλοποίηση των ούρων μπορεί να είναι αποτέλεσμα δραστικών αλλαγών στη διατροφή, π.χ. από διατροφή με βάση το κρέας σε διατροφή με βάση τα λαχανικά, ή εξαιτίας μαζικής πρόσληψης ρυθμιστικών διαλυμάτων γαστρικής αλκαλοποίησης.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Μελέτες σε εθελοντές έδειξαν γραμμική φαρμακοκινητική εντός του εύρους δοσολογίας 10 - 40 mg.

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Με δόση μεμαντίνης 20 mg ημερησίως τα επίπεδα του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) ταιριάζουν με την τιμή-ki (ki = σταθερά αναστολής) της μεμαντίνης, η οποία είναι 0,5 μmol στον ανθρώπινο μετωπιαίο φλοιό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε βραχυχρόνιες μελέτες με αρουραίους, η μεμαντίνη όπως και άλλοι ανταγωνιστές-NMDA προκάλεσαν κενотоπιώδη κατάσταση και νέκρωση των νευρώνων (αλλοιώσεις Olney) μόνο μετά από χορήγηση δόσεων που οδηγούν σε πολύ υψηλές κορυφές συγκέντρωσης ορού. Προηγήθηκε αταξία και άλλα προκλινικά συμπτώματα πριν από την κενотоπιώδη κατάσταση και νέκρωση. Καθώς η δράση αυτή δεν παρατηρήθηκε σε μακροχρόνιες μελέτες τρωκτικών ούτε μη τρωκτικών, η κλινική σχετικότητα αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Παρατηρήθηκαν ασυμβίβαστες οφθαλμικές αλλοιώσεις σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε τρωκτικά και σκύλους, αλλά όχι σε μαϊμούδες. Οι ειδικές οφθαλμοσκοπικές εξετάσεις των κλινικών μελετών με τη μεμαντίνη δεν αποκάλυψαν καμία οφθαλμική αλλοίωση.

Σε τρωκτικά παρατηρήθηκε φωσφολιπίδωση σε πνευμονικά μακροφάγα εξαιτίας της συσσώρευσης της μεμαντίνης στα λυσοσωμάτια. Αυτή η δράση είναι γνωστή από άλλες δραστικές ουσίες με κατιονικές αμφιφιλικές ιδιότητες. Υπάρχει ενδεχόμενη σχέση μεταξύ αυτής της συσσώρευσης και της κενοτοπιώδους κατάστασης που παρατηρήθηκε στους πνεύμονες. Αυτή η δράση παρατηρήθηκε μόνο στα τρωκτικά στα οποία χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις. Η κλινική σχετικότητα αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Δεν παρατηρήθηκε γονοτοξικότητα μετά τη δοκιμή της μεμαντίνης σε συμβατικές αναλύσεις. Δεν υπήρχε κανένα στοιχείο ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης σε ισόβιες μελέτες ποντικών και αρουραίων. Η μεμαντίνη δεν παρουσίασε τερατογόνο δράση σε αρουραίους και κουνέλια, ακόμη και σε μητρικές τοξικές δόσεις, και δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες της μεμαντίνης στην γονιμότητα. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μείωση της ανάπτυξης του εμβρύου σε επίπεδα έκθεσης, τα οποία είναι όμοια ή ελαφρώς υψηλότερα από το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Τάλκης

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Opadry II White 33G28707 το οποίο περιέχει:

- Υπρομελλόζη (E464)
- Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
- Λακτόζη μονοϋδρική
- Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000
- Τριακετίνη

Κερί καρναούμπα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC/PVDC/Alu που περιέχουν 7 ή 10 δισκία ανά κυψέλη.

Μεγέθη συσκευασίας: 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ή 112 δισκία συσκευάζονται σε χάρτινο κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvia

Tel.: +371 67083205

Fax: +371 67083505

E-mail: grindeks@grindeks.lv

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ