

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MOBIUS[®] 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

MOBIUS[®] 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

MOBIUS[®] 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

MOBIUS[®] 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

MOBIUS[®] 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

MOBIUS[®] 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg υδροχλωρικής μεμαντίνης (ισοδύναμα με 4,15 mg μεμαντίνης).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg υδροχλωρικής μεμαντίνης (ισοδύναμα με 8,31 mg μεμαντίνης).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg υδροχλωρικής μεμαντίνης (ισοδύναμα με 12,46 mg μεμαντίνης).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg υδροχλωρικής μεμαντίνης (ισοδύναμα με 16,62 mg μεμαντίνης).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 5 mg είναι χρώματος ανοιχτού καφέ, σχήματος οβάλ, περίπου 13,0 x 5,5 mm, αμφίκυρτα, με λοξομημένα άκρα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένο το '5' στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, σχήματος οβάλ, περίπου 13,0 x 5,5 mm, αμφίκυρτα, με λοξομημένα άκρα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένο το '10' στη μία πλευρά και εγκοπή στην άλλη. Τα δισκία μπορεί να διαχωριστούν σε δύο ίσες δόσεις.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 15 mg χρώματος ανοιχτού πορτοκαλί έως ωχρό καφέ, σχήματος οβάλ, περίπου 15,3 x 6,2 mm, αμφίκυρτα, με λοξομημένα άκρα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένο το '15' στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 20 mg είναι ωχρά κόκκινα προς γκρι κόκκινα, σχήματος οβάλ, περίπου 15,3 x 6,2 mm, αμφίκυρτα, με λοξομημένα άκρα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένο το '20' στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ασθενών με μέτρια έως σοβαρή νόσο Alzheimer.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται 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 ανεκτικότητα και δοσολογία στη μεμαντίνη θα πρέπει να επανελέγχεται σε τακτά χρονικά διαστήματα, προτιμότερο ανά τρεις μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Επομένως το κλινικό όφελος της μεμαντίνης και η ανεκτικότητα του ασθενούς σε αυτή, θα πρέπει να επανελέγχονται σε τακτά χρονικά διαστήματα, σύμφωνα με τις κλινικές προδιαγραφές. Η διατήρηση της θεραπείας μπορεί να συνεχιστεί για όσο διάστημα υπάρχει θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή και για όσο διάστημα ο ασθενής παρουσιάζει ανεκτικότητα στην θεραπεία με μεμαντίνη. Συνεπώς το κλινικό όφελος της υδροχλωρικής μεμαντίνης θα πρέπει να επανεκτιμάται σε τακτική βάση. Η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται όταν δεν υπάρχουν πλέον αναφορές θεραπευτικής δράσης ή εάν ο ασθενής δεν παρουσιάζει ανεκτικότητα στη θεραπεία.

Ενήλικες:

Τιτλοποίηση δόσης

MOBIUS® 10/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 20 mg την ημέρα. Για να μειωθεί ο κίνδυνος παρενεργειών, η δόση συντήρησης επιτυγχάνεται με ανοδική τιτλοποίηση με 5 mg ανά εβδομάδα στη διάρκεια των 3 πρώτων εβδομάδων ως ακολούθως:

Εβδομάδα 1 (ημέρα 1-7)

Ο/Η ασθενής θα πρέπει να λάβει 5 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες.

Εβδομάδα 2 (ημέρα 8-14)

Ο/Η ασθενής θα πρέπει να λάβει 10 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες.

Εβδομάδα 3 (ημέρες 15-21)

Ο/Η ασθενής θα πρέπει να λάβει 15 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες.

Από την εβδομάδα 4 και μετά:

Ο/Η ασθενής θα πρέπει να λάβει 20 mg μία φορά την ημέρα

Συσκευασία έναρξης θεραπείας:

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 5 mg την ημέρα η οποία αυξάνεται διαδοχικά τις 4 πρώτες εβδομάδες θεραπείας φτάνοντας τη συνιστώμενη δόση συντήρησης ως εξής:

Εβδομάδα 1 (ημέρα 1-7)

Ο/Η ασθενής θα πρέπει να λάβει ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 5 mg την ημέρα (ανοιχτού καφέ, σχήματος οβάλ, αμφίκυρτα, με λοξομημένα άκρα) για 7 ημέρες.

Εβδομάδα 2 (ημέρα 8-14)

Ο/Η ασθενής θα πρέπει να λάβει ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg την ημέρα (λευκά έως υπόλευκα, σχήματος οβάλ, αμφίκυρτα, με λοξομημένα άκρα) για 7 ημέρες.

Εβδομάδα 3 (ημέρες 15-21)

Ο/Η ασθενής θα πρέπει να λάβει ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 15 mg την ημέρα (ανοιχτού πορτοκαλί έως ωχρο καφέ, σχήματος οβάλ, αμφίκυρτα, με λοξομημένα άκρα) για 7 ημέρες

Εβδομάδα 4 (ημέρες 22-28)

Ο/Η ασθενής θα πρέπει να λάβει ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 20 mg την ημέρα (ωχρά κόκκινα προς γκρι κόκκινα, σχήματος οβάλ, αμφίκυρτα, με λοξοσημμένα άκρα) για 7 ημέρες

Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 20 mg την ημέρα

Δόση συντήρησης

Η συνιστώμενη δόσης συντήρησης είναι 20 mg την ημέρα.

Ηλικιωμένοι:

Με βάση τις κλινικές έρευνες η προτεινόμενη δόση για ασθενείς άνω των 65 ετών είναι 20 mg ημερησίως όπως περιγράφεται ανωτέρω.

Νεφρική δυσλειτουργία:

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

Ηπατική δυσλειτουργία:

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (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 ανεπάρκεια. Η χορήγηση του **MOBIUS**[®] δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα

Τρόπος χορήγησης

Το **MOBIUS**[®] θα πρέπει να χορηγείται από του στόματος μία φορά την ημέρα και θα πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορεί να ληφθούν με ή χωρίς φαγητό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

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 αμανταδίνη, κεταμίνη ή δεξτρομεθορφάνη. Αυτά τα σκευάσματα 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 παρ. 4.5).

Μερικοί παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν το pH των ούρων (βλ. παρ. 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 ουδετεροποίησης. Επίσης, το pH των ούρων

μπορεί να αυξάνει εξαιτίας περιπτώσεων οξέωσης του νεφρικού σωληναρίου (RTA) ή σοβαρών μολύνσεων της ουρητικής οδού από το βακτήριο *Πρωτεύς*.

Στις περισσότερες κλινικές δοκιμές αποκλείστηκαν οι ασθενείς που έπασχαν από 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.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

- Ο τρόπος δράσης υποδηλώνει ότι τα αποτελέσματα του 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 νευροληπτικών ενδέχεται να μειώνεται. Η ταυτόχρονη χορήγηση μεμαντίνης με τους αντισπασμωδικούς παράγοντες, δαντρολένιο και 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 τα δύο σκευάσματα είναι χημικώς συγγενείς ανταγωνιστές-NMDA. Το ίδιο μπορεί να ισχύει και για την κεταμίνη και το dextromethorphan (βλ. επίσης παρ. 4.4). Υπάρχει επίσης μία δημοσιευμένη αναφορά περίπτωσης πιθανού κινδύνου σχετικά με το συνδυασμό μεμαντίνης και φαινοτοΐνης.
- Υπάρχει πιθανότητα και άλλες δραστικές ουσίες όπως η σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, προκαΐναμίδη, κινιδίνη, κινίνη και 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 πλάσματος.
- Μπορεί να υπάρξει πιθανότητα μειωμένων επιπέδων υδροχλωροθειαζίδης (HCT) στον ορό όταν η μεμαντίνη συγχρηγείται με HCT ή οποιοδήποτε συνδυασμό με HCT.
- Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν καταγραφεί μεμονωμένα περιστατικά αύξησης του INR (international normalised ratio) σε ασθενείς που ταυτόχρονα λάμβαναν θεραπεία με βαρφαρίνη. Παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια αιτιολογική συσχέτιση, συνιστάται τακτικός έλεγχος του χρόνου προθρομβίνης ή του INR σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με χορηγούμενα από τους 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 και δονεπεζίλη.

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 εποξειδίο υδρολάσης ή τη σουλφούρωση in vitro (σε συνθήκες δοκιμαστικού σωλήνα).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της μεμαντίνης σε εγκυμονούσες γυναίκες. . Οι μελέτες σε ζώα υποδηλώνουν κάποια πιθανότητα μείωσης της ενδομήτριας αύξησης σε επίπεδα έκθεσης, τα οποία είναι όμοια ή ελαφρώς υψηλότερα από την ανθρώπινη έκθεση (βλ. παρ. 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Δε θα

πρέπει να γίνεται χρήση της μεμαντίνης στη διάρκεια της κύησης εκτός και αν αυτό είναι απολύτως αναγκαίο.

Γαλουχία

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

Γονιμότητα

Δεν σημειώθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις της μεμαντίνης στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η νόσος του Alzheimer σε μέτριο έως σοβαρό βαθμό συνήθως προκαλεί χειροτέρευση της απόδοσης στην οδήγηση και της ικανότητας χειρισμού μηχανών. Επιπλέον, η μεμαντίνη έχει ήπιες έως μέτριες επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, ώστε οι εξωτερικοί ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να λαμβάνουν ιδιαίτερη μέριμνα .

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες στην μέτρια και σοβαρή άνοια, στις οποίες έλαβαν μέρος 1784 ασθενείς σε θεραπεία με μεμαντίνη και 1595 ασθενείς σεθεραπεία με εικονικό φάρμακο, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με την 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 η 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%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες καταγράφονται στον παρακάτω πίνακα αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες με μεμαντίνη και μετά από την εισαγωγή της στην αγορά. Σε κάθε ταξινόμηση ανά συχνότητα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν κατηγοριοποιηθεί σύμφωνα με το σύστημα οργάνων, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ταξινόμηση ανά συχνότητα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με σειρά φθίνουσας

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Όχι συχνές	Μυκητιάσεις
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Συχνές	Υπερευαισθησία σε φάρμακα
Ψυχιατρικές διαταραχές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Μη γνωστές	Υπνηλία Σύγχυση, Ψευδαισθήσεις ¹ Ψυχωτικές αντιδράσεις ²
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Συχνές	Ζάλη

Συχνές Όχι συχνές Πολύ σπάνιες	Διαταραχές ισορροπίας Βάδισμα μη φυσιολογικό 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 μεσοθωρακίου Συχνές	Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος Συχνές Όχι συχνές Μη γνωστές	Δυσκοιλιότητα Έμετος Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές Μη γνωστές	Αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας Ηπατίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Συχνές Όχι συχνές	Κεφαλαλγία Κόπωση

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

²Μεμονομένα περιστατικά τα οποία καταγράφηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Η νόσος Alzheimer έχει συσχετιστεί με την κατάθλιψη, τον αυτοκτονικό ιδεασμό και την αυτοκτονία. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά τέτοια περιστατικά έχουν καταγραφεί 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 που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία για υπερδοσολογία από τις κλινικές μελέτες και την εμπειρία από την κυκλοφορία στην αγορά.

Συμπτώματα: Σχετικά μεγάλες υπερδοσολογίες (200 mg και 105 mg/ημέρα για 3 ημέρες αντίστοιχα) έχουν συνδεθεί είτε με συμπτώματα κούρασης μόνο, αδυναμία και/ή διάρροια είτε με απουσία συμπτωμάτων. Στις παρακάτω περιπτώσεις υπερδοσολογίας με 140mg 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 όπως νευρικότητα, ψύχωση, οπτικές ψευδαισθήσεις, μείωση του επιληπτικού οδού, υπνηλία, καταπληξία και απώλεια συνείδησης.

Θεραπεία: Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική. Δεν υπάρχει διαθέσιμο συγκεκριμένο αντιδοτο για την δηλητηρίαση ή την υπερδοσολογία. Οι τυπικές κλινικές διαδικασίες για την απομάκρυνση της δραστικής ουσίας π.χ γαστρική πλύση, φαρμακευτικός άνθρακας (διακοπή της ενδεχόμενης εντερο-ηπατικής επανακυκλοφορίας), όξυνση της ουρίας, 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, μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής υποδοχέος-NMDA μέτριας συγγένειας. Ρυθμίζει τη δράση των παθολογικώς αυξημένων τονικών επιπέδων γλουταμινικού που μπορούν να οδηγήσουν σε νευρωνική δυσλειτουργία.

Κλινικές μελέτες: Σε μια βασική μελέτη μονοθεραπείας σε ασθενείς που έπασχαν από μέτρια έως σοβαρή νόσο Alzheimer (συνολική βαθμολογία στην κλίμακα mini mental state examination (MMSE) στην βασική 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 clinican’s interview based impression of change, (CIBIC-plus): $p=0.025$, την κλίμακα Alzheimer’s disease cooperative study – activities of the daily living (ADCS-ADLsev): $p=0.003$, την κλίμακα severe impairment battery (SIB): $p=0.002$).

Σε μια βασική μελέτη μονοθεραπείας με μεμαντίνη σε ασθενείς που έπασχαν από ήπια έως μέτρια νόσο Alzheimer (συνολική βαθμολογία MMSE στην βασική 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 στις κύριες μεταβλητές: 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 βασική επίσκεψη από 11-23). Στην προοπτικώς καθορισμένη ανάλυση της κύριας μεταβλητής δεν επιτεύχθηκε στατιστική σημαντικότητα στο τελικό χρονικό σημείο ανάλυσης 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 διαφορά 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 ανωτέρων τριών παραμέτρων, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική επίδραση της μεμαντίνης στην πρόληψη της επιδείνωσης, 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 δυναμική ισορροπία συγκεντρώσεων πλάσματος της μεμαντίνης που ποικίλλουν από 70 έως 150 ng/ml (0,5 - 1 μmol) και μεγάλες μεταξύ τους διακυμάνσεις. Όταν χορηγήθηκαν ημερήσιες δόσεις 5 έως 30 mg, η μέση τιμή του λόγου εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF)/ορού υπολογίστηκε στο 0,52. Ο όγκος της κατανομής είναι περίπου 10 l/kg. Το 45% περίπου της μεμαντίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες πλάσματος.

Βιομετατροπή: Στον άνθρωπο, το 80% περίπου του κυκλοφορούντος υλικού σχετικού με τη μεμαντίνη εμφανίζεται με τη μορφή του γονικού σκευάσματος. Οι κυριότεροι ανθρώπινοι 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 -memantine 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 m^2 και μέρος της ολικής νεφρικής κάθαρσης επιτυγχάνεται με σωληνώδη έκκριση.

Η νεφρική διεργασία περιλαμβάνει επίσης σωληνώδη 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. παρ. 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 ουδετεροποίησης.

Γραμμικότητα: Οι μελέτες με εθελοντές έδειξαν γραμμική φαρμακοκινητική δραστηριότητα εντός του εύρους δοσολογίας 10 - 40 mg.

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση: Με δόση μεμαντίνης 20 mg ημερησίως τα επίπεδα του CSF ταιριάζουν με την τιμή-ki (ki = σταθερά αναστολής) της μεμαντίνης, η οποία είναι 0,5 μmol στο μετωπικό φλοιό του εγκεφάλου.

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 (αλλοίωση 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 κενотоπιώδης 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 γονιδοτοξικότητα 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 μητρικώς τοξικές δόσεις, και δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες της μεμαντίνης στην αναπαραγωγική ικανότητα. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μείωση της αύξησης 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:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κροσποβιδόνη (Type B)
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου
Τάλκης
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

Επιπροσθέτως για 5 mg, 15 mg και 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σιδήρου III οξείδιο κίτρινο (E 172)
Σιδήρου III οξείδιο ερυθρό (E 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανείς κυψέλες PVC/PVDC-ΑΙ σε χάρτινα κουτιά που περιέχουν 28, 30, 42, 50, 56, 98, ή 100 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Συσκευασία έναρξης της θεραπείας:

Κάθε συσκευασία περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 4 διαφανείς κυψέλες PVC/PVDC-ΑΙ με 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 5 mg, 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg, 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 15 mg και 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 20 mg έκαστη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TARGET PHARMA

Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα

Τηλ.: 210 52 24 830, Φαξ: 210 52 24 838

E-mail info@targetpharma.gr, www.targetpharma.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

19-6-2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ : 14/02/2020