

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Memantina LEK 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di memantina cloridrato equivalente a 8,31 mg di memantina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse ovali rivestite con film di colore giallo, con linea di rottura su un lato.

La compressa può essere divisa in due uguali dosi.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti con malattia di Alzheimer da moderata a grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza di Alzheimer. La terapia deve essere iniziata esclusivamente se, una persona che assiste il paziente, si rende disponibile a monitorare regolarmente la somministrazione del medicinale al paziente. La diagnosi deve essere effettuata seguendo le linee guida attuali. La tollerabilità e il dosaggio di memantina cloridrato devono essere regolarmente rivalutate, preferibilmente entro tre mesi dall'inizio del trattamento. Pertanto, il beneficio clinico di memantina cloridrato e la tollerabilità del trattamento da parte del paziente devono essere regolarmente rivalutate secondo le linee guida cliniche aggiornate. La terapia di mantenimento può essere continuata fino a quando è presente un beneficio terapeutico e il paziente tollera il trattamento con memantina. E' opportuno considerare di sospendere il trattamento quando non vi è più evidenza di un effetto terapeutico o se il paziente non tollera il trattamento.

Posologia

Adulti

Titolazione della dose

La dose massima giornaliera è di 20 mg. Per ridurre il rischio di effetti indesiderati la dose di mantenimento si ottiene aumentando di 5 mg per settimana per le prime 3 settimane come segue:

Prima settimana (giorno 1-7)

Il paziente deve assumere mezza compressa da 10 mg rivestita con film (5 mg) una volta al giorno per 7 giorni.

Seconda settimana (giorno 8-14)

Il paziente deve assumere una compressa da 10 mg rivestita con film (10 mg) una volta al giorno per 7 giorni.

Terza settimana (giorno 15-21)

Il paziente deve assumere una compressa e mezza rivestita con film da 10 mg (15 mg) una volta al giorno per 7 giorni.

Dalla quarta settimana in poi, il paziente deve assumere due compresse da 10 mg rivestite con film (20 mg) una volta al giorno.

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento consigliata è di 20 mg al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Sulla base di studi clinici la dose consigliata per i pazienti oltre i 65 anni di età è di 20 mg al giorno (due compresse da 10 mg una volta al dì) come indicato sopra.

Alterazione della funzionalità renale

Nei pazienti con funzionalità renale lievemente compromessa (clearance della creatinina 50-80 mL/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con moderata alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg al giorno. Se ben tollerata dopo almeno 7 giorni di trattamento, la dose può essere aumentata fino a 20 mg al giorno, in accordo allo schema di titolazione standard. Nei pazienti con alterazione severa della funzionalità renale (clearance della creatinina 5 – 29 mL/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg al giorno.

Alterazione della funzionalità epatica

In pazienti con funzionalità epatica lievemente o moderatamente compromessa (Child-Pugh A e Child-Pugh B) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Non sono disponibili dati sull'utilizzo di memantina in pazienti con alterazione severa della funzionalità epatica. La somministrazione di Memantina LEK non è consigliata in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Memantine LEK nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Memantina LEK è per uso orale.

Memantina LEK deve essere somministrato una volta al giorno e deve essere assunto ogni giorno alla stessa ora. Le compresse rivestite con film possono essere assunte vicino o lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Si raccomanda cautela in pazienti con epilessia, precedente storia di convulsioni o pazienti con fattori predisponenti per l'epilessia.

Evitare l'uso concomitante di antagonisti-N-metil-D-aspartato (NMDA) quali amantadina, ketamina, o destrometorfano. Questi principi attivi agiscono sullo stesso sistema recettoriale di memantina, quindi le reazioni avverse (principalmente a livello del sistema nervoso centrale (SNC) possono essere più frequenti o più evidenti (vedere anche paragrafo 4.5).

Alcuni fattori che possono aumentare il pH delle urine (vedere paragrafo 5.2 “Eliminazione”) richiedono un accurato controllo del paziente. Questi fattori includono drastici cambiamenti di alimentazione, ad esempio da una dieta a base di carne ad una vegetariana, o una eccessiva ingestione di soluzioni tampone alcalinizzanti per lo stomaco (antiacidi). Anche il pH delle urine può aumentare a causa di acidosi tubulare renale (RTA) o gravi infezioni del tratto urinario da *Proteus*.

Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati esclusi i pazienti con infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia non compensata (NYHA III-IV), o ipertensione non controllata. Di conseguenza, è disponibile un numero limitato di dati ed i pazienti con tali condizioni cliniche vanno tenuti sotto controllo.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

A causa degli effetti farmacologici e del meccanismo di azione di memantina possono verificarsi le seguenti interazioni:

- La modalità d’azione suggerisce che gli effetti di L-dopa, agonisti dopaminergici, e anticolinergici possono essere aumentati durante il trattamento concomitante di antagonisti-NMDA, come memantina. Gli effetti di barbiturici e neurolettici possono essere ridotti. La somministrazione concomitante di memantina con medicinali antispastici, dantrolene o baclofene, può modificare i loro effetti rendendo necessario il cambiamento della dose.
- Evitare l’uso concomitante di memantina e amantadina, a causa del rischio di psicosi farmacotossica. Entrambi i principi attivi sono chimicamente associati a quelli del tipo antagonisti-NMDA. Lo stesso dicasi per chetamina e destrometorfano (vedere paragrafo 4.4). Esiste solamente un caso riportato pubblicato sul possibile rischio della associazione tra memantina e fenitoina.
- Altri principi attivi come cimetidina, ranitidina, procainamide, chinidina, chinina e nicotina, che utilizzano lo stesso sistema di trasporto renale cationico dell’amantadina, possono interagire anche con memantina, portando ad un potenziale rischio di aumento dei livelli plasmatici.
- Vi può essere la possibilità di ridotti livelli serici di idroclorotiazide in caso di somministrazione concomitante di memantina con idroclorotiazide o con prodotti contenenti associazioni con idroclorotiazide.
- Durante l’esperienza post-marketing sono stati segnalati casi isolati di aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) in pazienti in trattamento concomitante con warfarin. Per quanto non sia stato stabilito un rapporto causale, si consiglia uno stretto monitoraggio del tempo di protrombina o dell’INR nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali.

In studi di farmacocinetica a dose singola, in soggetti giovani sani, non sono state osservate interazioni principio attivo-principio attivo rilevanti tra memantina e gliburide/metformina o donepezil.

In uno studio clinico in volontari giovani sani non si sono osservati effetti rilevanti di memantina sulla farmacocinetica di galantamina.

La memantina non ha inibito CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monossigenasi contenente flavina, idrolasi epossidica o sulfatazione *in vitro*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono quantità o dati limitati di dati relativi all’uso di memantina nelle donne in gravidanza. Studi su animali indicano che esiste una possibile riduzione della crescita intrauterina per livelli di esposizione al farmaco identici o lievemente più alti dei livelli di esposizione umana (vedere paragrafo

5.3). Non si conoscono rischi potenziali per gli esseri umani. Non assumere memantina in gravidanza a meno che non sia esplicitamente necessario.

Allattamento

Non è noto se memantina sia escreta con il latte materno, ma considerata la lipofilia della sostanza, è probabile che tale passaggio avvenga. Le donne che assumono memantina non devono allattare.

Fertilità

Non sono stati notati effetti avversi di memantina in studi non clinici sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Generalmente la malattia di Alzheimer di grado da moderato a grave può compromettere la capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Poiché Memantina LEK altera in modo da lieve a moderato la capacità di guidare veicoli o usare macchinari, è necessario informare i pazienti ambulatoriali della necessità di prestare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Negli studi clinici nella malattia di Alzheimer da lieve a grave, che hanno coinvolto 1,784 pazienti trattati con memantina e 1,595 pazienti trattati con placebo, l'incidenza globale di reazioni avverse nei trattati con memantina non differiva da quelli trattati con placebo; le reazioni avverse erano generalmente di gravità da lieve a moderata. Le reazioni avverse che si sono manifestate con una più elevata incidenza nel gruppo trattato con memantina rispetto a quello trattato con placebo sono stati capogiri (6,3% vs 5,6% rispettivamente), cefalea (5,2% vs 3,9% rispettivamente), stipsi (4,6% vs 2,6% rispettivamente) sonnolenza (3,4% vs 2,2% rispettivamente) e ipertensione (4,1% vs 2,8%).

Elenco tabelle delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nella tabella seguente derivano dagli studi clinici con memantina e dalle segnalazioni dopo la sua introduzione in commercio.

Le reazioni avverse sono state classificate in accordo alla classificazione sistemica organica e secondo la convenzione sulla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$), molto raro ($\leq 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Infezioni fungine
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità al farmaco
Disturbi psichiatrici	Comune Non comune Non comune Non nota	Sonnolenza Confusione Allucinazioni ¹ Reazioni psicotiche ²
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri
	Comune	Disturbo dell'equilibrio
	Non comune Molto raro	Disturbi dell'andatura Convulsioni

Patologie cardiache	Non comune	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Comune Non comune	Ipertensione Trombosi venosa/ tromboembolismo
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Comune Non comune Non nota	Stipsi Vomito Pancreatite ²
Patologie epatobiliari	Comune	Prova di funzionalità epatica elevata
	Non nota	Epatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune Non comune	Cefalea Fatica

¹ Le allucinazioni sono state osservate principalmente nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer di grado grave.

² Casi isolati riportati durante l'esperienza post-marketing.

La malattia di Alzheimer è stata associata a depressione, ideazione suicidaria e suicidio. Durante l'esperienza post-marketing queste reazioni sono stati riportate in pazienti trattati con memantina.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V

4.9 Sovradosaggio

Solo una limitata esperienza circa il sovradosaggio è disponibile dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing.

Sintomi

Sovradosaggi relativamente alti (rispettivamente 200 mg e 105 mg al giorno per 3 giorni) sono stati associati o solo a sintomi di stanchezza, debolezza e/o diarrea o a nessun sintomo. Nei casi di sovradosaggio con dose inferiore a 140 mg o sconosciuta, i pazienti hanno mostrato sintomi a carico del sistema nervoso centrale (confusione, senso di eccessiva stanchezza, sonnolenza, vertigini, agitazione, aggressività, allucinazioni e disturbi dell'andatura) e/o di origine gastrointestinale (vomito e diarrea).

Nel caso più estremo di sovradosaggio, il paziente è sopravvissuto all'assunzione orale di un totale di 2000 mg di memantina con effetti sul sistema nervoso centrale (coma per 10 giorni, ed in seguito diplopia ed agitazione). Il paziente ha ricevuto un trattamento sintomatico e plasmateresi. Il paziente è guarito senza riportare postumi permanenti.

Anche in un altro caso di elevato sovradosaggio, il paziente è sopravvissuto e si è rimesso. Il paziente ha assunto per via orale 400 mg di memantina. Il paziente ha manifestato sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali irrequietezza, psicosi, allucinazioni visive, proconvulsività, sonnolenza, stupore e incoscienza.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico. Non esiste un antidoto specifico per l'intossicazione o il sovradosaggio. Devono essere utilizzate, quando appropriate, le procedure cliniche standard di rimozione del principio attivo, quali, ad esempio, lavanda gastrica, medicinali a base di carbone attivo (interruzione del potenziale ricircolo entero-epatico), acidificazione delle urine, diuresi forzata.

In caso di segni e sintomi di sovrastimolazione generale del sistema nervoso centrale (SNC), deve essere preso in considerazione un attento trattamento clinico sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapica: Psicoanalitici, Altri farmaci anti-demenza, codice ATC: N06DX01.

Esistono evidenze sempre maggiori che il malfunzionamento della neurotrasmissione glutamatergica, in particolare quella mediata dai recettori NMDA, contribuisca sia alla manifestazione dei sintomi sia alla progressione della malattia nella demenza neurodegenerativa.

Memantina è un antagonista non competitivo dei recettori NMDA voltaggio-dipendente, a moderata affinità. Essa modula gli effetti dei livelli tonici patologicamente elevati di glutammato che possono comportare una disfunzione neuronale.

Studi Clinici

Uno studio con memantina in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da moderata a grave (punteggio totale Mini Mental State Evaluation (MMSE) al basale compreso tra 3 e 14) ha incluso 252 pazienti. Lo studio ha dimostrato l'efficacia del trattamento con memantina nei confronti del placebo a 6 mesi (analisi dei casi osservati con Scala di valutazione clinica del paziente da parte del medico (CIBIC-plus): $p=0,025$; studio cooperativo sulla malattia di Alzheimer-valutazione delle attività della vita quotidiana (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; scala di valutazione per la demenza grave (SIB: $p=0,002$).

Uno studio con memantina in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da lieve a moderata (punteggio totale MMSE al basale compreso tra 10 e 22) ha incluso 403 pazienti. I pazienti trattati con memantina hanno mostrato un migliore effetto statisticamente significativo rispetto ai pazienti trattati con placebo sull'end point primario: scala per la valutazione cognitiva del morbo di Alzheimer (ADAS-cog) ($p=0,003$) e CIBIC-plus ($p=0,004$) alla 24^a settimana (ultima osservazione portata a termine (LOCF)). In un altro studio in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da lieve a moderata (punteggio totale MMSE al basale compreso tra 11 e 23) sono stati randomizzati 470 pazienti. Nell'analisi primaria definita prospetticamente, non è stata raggiunta la significatività statistica all'end point primario di efficacia alla ventiquattresima settimana.

Una metanalisi di pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a grave (punteggio totale MMSE ≤ 20) relativa a sei studi di fase III, controllati con placebo, della durata di sei mesi, (inclusendo studi in monoterapia e studi in pazienti trattati con dosi stabili di inibitori dell'acetilcolinesterasi) hanno mostrato che era presente un effetto statisticamente significativo in favore del trattamento con memantina per i domini cognitivi, globali e funzionali. Quando i pazienti sono stati identificati relativamente al peggioramento concomitante in tutti e tre i domini, i risultati hanno mostrato l'effetto statisticamente significativo di memantina nel prevenire il peggioramento; il doppio dei pazienti trattati con placebo ha mostrato un peggioramento in tutti e tre i domini (21% vs. 11%, $p<0,0001$) rispetto ai pazienti trattati con memantina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Memantina ha una biodisponibilità assoluta pari a circa il 100%. Il $t_{\max}$ è compreso tra 3 e 8 ore. Non vi sono indicazioni relative all'influenza del cibo sull'assorbimento di memantina.

Distribuzione

Dosi giornaliere di 20 mg hanno portato a concentrazioni plasmatiche steady-state di memantina comprese tra 70 e 150 ng/mL (0,5 - 1 μ mol) con notevoli variazioni tra i singoli individui. Con la somministrazione di dosi giornaliere comprese tra 5 e 30 mg, è stato calcolato un rapporto medio di liquido cefalo-rachidiano (LCR)/siero di 0,52. Il volume di distribuzione si aggira intorno ai 10 L/kg. Circa il 45% di memantina si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Nell'uomo, circa l'80% del materiale in circolo rapportabile a memantina è presente come composto principale. I principali metaboliti umani sono N-3,5-dimetil-gludantano, la miscela isomerica di 4-6-idrossi-memantina, e 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Nessuno di questi metaboliti mostra un'attività antagonista-NMDA. *In vitro* non è stato rilevato alcun metabolismo catalizzato da citocromo P 450.

In uno studio con ^{14}C -memantina somministrata per via orale, in media l'84% della dose è stata recuperata entro 20 giorni, con oltre il 99% ad escrezione renale.

Eliminazione

Memantina viene eliminata in maniera monoesponenziale con un $t_{1/2}$ terminale compreso tra le 60 e le 100 ore. In volontari con funzionalità renale normale, la clearance totale (Cl_{tot}) è pari a 170 ml/min/1,73 m² e parte della clearance renale totale avviene tramite secrezione tubulare.

La gestione al livello renale coinvolge anche il riassorbimento tubulare, probabilmente mediato da proteine di trasporto cationico. La percentuale di eliminazione renale di memantina in presenza di urine alcaline può essere ridotta di un fattore compreso tra 7 e 9 (vedere paragrafo 4.4). L'alcalinizzazione delle urine può risultare da modifiche drastiche nel regime dietetico, ad es. da una dieta carnivora ad una vegetariana, oppure dalla ingestione massiccia di soluzioni tampone gastriche alcalinizzanti.

Linearità

Studi su volontari hanno dimostrato una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosi tra 10 e 40 mg.

Rapporto farmacocinetico/farmacodinamico

Ad una dose di memantina di 20 mg al giorno i livelli di LCR corrispondono al valore k_i (k_i = costante di inibizione) di memantina, pari a 0,5 μ mol nella corteccia frontale umana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi a breve termine sui ratti, memantina, come altri antagonisti-NMDA, ha indotto vacuolizzazione neuronale e necrosi (lesioni di Olney) solo in seguito a dosi che portano a concentrazioni sieriche di picco molto elevate. Atassia ed altri segni preclinici hanno preceduto la vacuolizzazione e la necrosi. Dal momento che gli effetti non sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori e animali diversi, la rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

Alterazioni oculari sono state rilevate in maniera inconsistente in studi di tossicità ripetuta nei roditori e nei cani, ma non nelle scimmie. Specifici esami oftalmoscopici negli studi clinici con memantina non hanno evidenziato alcuna alterazione oculare.

Nei roditori è stata osservata fosfolipidosi nei macrofagi polmonari causata da accumulo di memantina nei lisosomi. Questo effetto è noto da altri principi attivi con proprietà amfifiliche cationiche amfifiliche. Esiste una possibile correlazione tra questo accumulo e la vacuolizzazione osservata nei polmoni. Questo effetto è stato rilevato esclusivamente a dosi elevate nei roditori. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

Non è stata osservata alcuna genotossicità dopo test di memantina in analisi standard. Non c'è evidenza di cancerogenicità in studi che durano tutta la vita nei topi e nei ratti. Memantina non era teratogena nel ratto e nel coniglio, anche a dosi tossiche per la madre, e non sono stati notati eventi avversi di memantina sulla fertilità. Nel ratto è stata osservata una riduzione della crescita fetale a livelli di esposizione identici o leggermente superiori rispetto all'esposizione umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo compressa

Cellulosa microcristallina
Sodio croscarmellosio
Acido silicico colloidale anidro
Magnesio stearato

Rivestimento compressa

Alcool polivinilico
Macrogol 3350
Diossido di titanio (E 171)
Talco
Ferro ossido giallo (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Aluminium-PVC/PVDC blister in scatole di cartone contenenti 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 e 112 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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
EU/1/13/826 /014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Aprile 2013
Data del rinnovo più recente: 08 Gennaio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Memantina LEK 20 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di memantina cloridrato equivalente a 16,62 mg di memantina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse ovali rivestite con film di colore rosso tendente, con linea di rottura su un lato. La linea di rottura non è previsto per la divisione della compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti con malattia di Alzheimer da moderata a grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza di Alzheimer. La terapia deve essere iniziata esclusivamente se, una persona che assiste il paziente, si rende disponibile a monitorare regolarmente la somministrazione del medicinale al paziente. La diagnosi deve essere effettuata seguendo le linee guida attuali. La tollerabilità e il dosaggio di memantina cloridrato devono essere regolarmente rivalutate, preferibilmente entro tre mesi dall'inizio del trattamento. Pertanto, il beneficio clinico di memantina cloridrato e la tollerabilità del trattamento da parte del paziente devono essere regolarmente rivalutate secondo le linee guida cliniche aggiornate. La terapia di mantenimento può essere continuata fino a quando è presente un beneficio terapeutico e il paziente tollera il trattamento con memantina. E' opportuno considerare di sospendere il trattamento quando non vi è più evidenza di un effetto terapeutico o se il paziente non tollera il trattamento.

Posologia

Adulti

Titolazione della dose

La dose iniziale raccomandata è di 5 mg al giorno che viene gradualmente aumentata durante le prime 4 settimane di trattamento a raggiungere la dose raccomandata di mantenimento come segue:

Prima settimana (giorno 1-7):

Il paziente deve assumere una compressa da 5 mg rivestita con film una volta al giorno per 7 giorni.

Seconda settimana (giorno 8-14):

Il paziente deve assumere una compressa da 10 mg rivestita con film una volta al giorno per 7 giorni.

Terza settimana (giorno 15-21):

Il paziente deve assumere una compressa da 15 mg rivestita con film una volta al giorno per 7 giorni.

Dalla quarta settimana in poi (giorno 22-28):

Il paziente deve assumere una compressa da 20 mg rivestita con film una volta al giorno.

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento consigliata è di 20 mg al giorno per 7 giorni.

La dose massima giornaliera è di 20 mg al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Sulla base di studi clinici la dose consigliata per i pazienti oltre i 65 anni di età è di 20 mg al giorno come indicato sopra.

Alterazione della funzionalità renale

Nei pazienti con funzionalità renale lievemente compromessa (clearance della creatinina 50-80 mL/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con moderata alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina 30 - 49 mL/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg al giorno. Se ben tollerata dopo almeno 7 giorni di trattamento, la dose può essere aumentata fino a 20 mg al giorno, in accordo allo schema di titolazione standard. Nei pazienti con alterazione severa della funzionalità renale (clearance della creatinina 5 - 29 mL/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg al giorno.

Alterazione della funzionalità epatica

In pazienti con funzionalità epatica lievemente o moderatamente compromessa (Child-Pugh A e Child-Pugh B) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Non sono disponibili dati sull'utilizzo di memantina in pazienti con alterazione severa della funzionalità epatica. La somministrazione di Memantina LEK non è consigliata in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Memantine LEK nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Memantina LEK è per uso orale.

Memantina LEK deve essere somministrato una volta al giorno e deve essere assunto ogni giorno alla stessa ora. Le compresse rivestite con film possono essere assunte vicino o lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Si raccomanda cautela in pazienti con epilessia, precedente storia di convulsioni o pazienti con fattori predisponenti per l'epilessia.

Evitare l'uso concomitante di antagonisti-N-metil-D-aspartato (NMDA) quali amantadina, ketamina, o destrometorfano. Questi principi attivi agiscono sullo stesso sistema recettoriale di memantina, quindi le reazioni avverse (principalmente a livello del sistema nervoso centrale (SNC)) possono essere più frequenti o più evidenti (vedere anche paragrafo 4.5).

Alcuni fattori che possono aumentare il pH delle urine (vedere paragrafo 5.2 "Eliminazione") richiedono un accurato controllo del paziente. Questi fattori includono drastici cambiamenti di alimentazione, ad esempio da una dieta a base di carne ad una vegetariana, o una eccessiva ingestione

di soluzioni tampone alcalinizzanti per lo stomaco (antiacidi). Anche il pH delle urine può aumentare a causa di acidosi tubulare renale (RTA) o gravi infezioni del tratto urinario da *Proteus*.

Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati esclusi i pazienti con infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia non compensata (NYHA III-IV), o ipertensione non controllata. Di conseguenza, è disponibile un numero limitato di dati ed i pazienti con tali condizioni cliniche vanno tenuti sotto controllo.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

A causa degli effetti farmacologici e del meccanismo di azione di memantina possono verificarsi le seguenti interazioni:

- La modalità d'azione suggerisce che gli effetti di L-dopa, agonisti dopaminergici, e anticolinergici possono essere aumentati durante il trattamento concomitante di antagonisti-NMDA, come memantina. Gli effetti di barbiturici e neurolettici possono essere ridotti. La somministrazione concomitante di memantina con medicinali antispastici, dantrolene o baclofene, può modificare i loro effetti rendendo necessario il cambiamento della dose.
- Evitare l'uso concomitante di memantina e amantadina, a causa del rischio di psicosi farmacotossica. Entrambi i principi attivi sono chimicamente associati a quelli del tipo antagonisti-NMDA. Lo stesso dicasi per chetamina e destrometorfano (vedere paragrafo 4.4). Esiste solamente un caso riportato pubblicato sul possibile rischio della associazione tra memantina e fenitoina.
- Altri principi attivi come cimetidina, ranitidina, procainamide, chinidina, chinina e nicotina, che utilizzano lo stesso sistema di trasporto renale cationico dell'amantadina, possono interagire anche con memantina, portando ad un potenziale rischio di aumento dei livelli plasmatici.
- Vi può essere la possibilità di ridotti livelli serici di idroclorotiazide in caso di somministrazione concomitante di memantina con idroclorotiazide o con prodotti contenenti associazioni con idroclorotiazide.
- Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi isolati di aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) in pazienti in trattamento concomitante con warfarin. Per quanto non sia stato stabilito un rapporto causale, si consiglia uno stretto monitoraggio del tempo di protrombina o dell'INR nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali.

In studi di farmacocinetica a dose singola, in soggetti giovani sani, non sono state osservate interazioni principio attivo-principio attivo rilevanti tra memantina e gliburide/metformina o donepezil.

In uno studio clinico in soggetti giovani sani non si sono osservati effetti rilevanti di memantina sulla farmacocinetica di galantamina.

La memantina non ha inibito CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monossigenasi contenente flavina, idrolasi epossidica o sulfatazione *in vitro*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati disponibili in relazione all'assunzione di memantina in gravidanza. Studi su animali indicano che esiste una possibile riduzione della crescita intrauterina per livelli di esposizione al farmaco identici o lievemente più alti dei livelli di esposizione umana (vedere paragrafo 5.3). Non si conoscono rischi potenziali per gli esseri umani. Non assumere memantina in gravidanza a meno che non sia esplicitamente necessario.

Allattamento

Non è noto se memantina sia escreta con il latte materno, ma considerata la lipofilia della sostanza, è probabile che tale passaggio avvenga. Le donne che assumono memantina non devono allattare.

Fertilità

Non sono stati notati effetti avversi di memantina in studi non clinici sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Generalmente la malattia di Alzheimer di grado da moderato a grave può compromettere la capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Poiché Memantina LEK altera in modo da lieve a moderato la capacità di guidare veicoli o usare macchinari, è necessario informare i pazienti ambulatoriali della necessità di prestare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Negli studi clinici nella malattia di Alzheimer da lieve a grave, che hanno coinvolto 1,784 pazienti trattati con memantina e 1,595 pazienti trattati con placebo, l'incidenza globale di reazioni avverse nei trattati con memantina non differiva da quelli trattati con placebo; le reazioni avverse erano generalmente di gravità da lieve a moderata. Le reazioni avverse che si sono manifestate con una più elevata incidenza nel gruppo trattato con memantina rispetto a quello trattato con placebo sono stati capogiri (6,3% vs 5,6% rispettivamente), cefalea (5,2% vs 3,9% rispettivamente), stipsi (4,6% vs 2,6% rispettivamente) sonnolenza (3,4% vs 2,2% rispettivamente) e ipertensione (4,1% vs 2,8%).

Elenco tabelle delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nella tabella seguente derivano dagli studi clinici con memantina e dalle segnalazioni dopo la sua introduzione in commercio.

Le reazioni avverse sono state classificate in accordo alla classificazione sistemica organica e secondo la convenzione sulla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$), molto raro ($\leq 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Sistema organica classe	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Infezioni fungine
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità al farmaco
Disturbi psichiatrici	Comune Non comune Non comune Non nota	Sonnolenza Confusione Allucinazioni ¹ Reazioni psicotiche ²
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri
	Comune Non comune Molto raro	Disturbo dell'equilibrio Disturbi dell'andatura Convulsioni
Patologie cardiache	Non comune	Scompenso cardiaco

Patologie vascolari	Comune Non comune	Ipertensione Trombosi venosa/ tromboembolismo
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Comune Non comune Non nota	Stipsi Vomito Pancreatite ²
Patologie epatobiliari	Comune	Prova di funzionalità epatica elevata
	Non nota	Epatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune Non comune	Cefalea Fatica

¹ Le allucinazioni sono state osservate principalmente nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer di grado grave.

² Casi isolati riportati durante l'esperienza post-marketing.

La malattia di Alzheimer è stata associata a depressione, ideazione suicidaria e suicidio. Durante l'esperienza post-marketing questi reazioni sono stati riportate in pazienti trattati con memantina.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Solo una limitata esperienza circa il sovradosaggio è disponibile dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing.

Sintomi

Sovradosaggi relativamente alti (rispettivamente 200 mg e 105 mg al giorno per 3 giorni) sono stati associati o solo a sintomi di stanchezza, debolezza e/o diarrea o a nessun sintomo. Nei casi di sovradosaggio con dose inferiore a 140 mg o sconosciuta, i pazienti hanno mostrato sintomi a carico del sistema nervoso centrale (confusione, senso di eccessiva stanchezza, sonnolenza, vertigini, agitazione, aggressività, allucinazioni e disturbi dell'andatura) e/o di origine gastrointestinale (vomito e diarrea).

Nel caso più estremo di sovradosaggio, il paziente è sopravvissuto all'assunzione orale di un totale di 2000 mg di memantina con effetti sul sistema nervoso centrale (coma per 10 giorni, ed in seguito diplopia ed agitazione). Il paziente ha ricevuto un trattamento sintomatico e plasmferesi. Il paziente è guarito senza riportare postumi permanenti.

Anche in un altro caso di elevato sovradosaggio, il paziente è sopravvissuto e si è rimesso. Il paziente ha assunto per via orale 400 mg di memantina. Il paziente ha manifestato sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali irrequietezza, psicosi, allucinazioni visive, proconvulsività, sonnolenza, stupore e incoscienza.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico. Non esiste un antidoto specifico per l'intossicazione o il sovradosaggio. Devono essere utilizzate, quando appropriate, le procedure cliniche standard di rimozione del principio attivo, quali, ad esempio, lavanda gastrica, medicinali a base di carbone attivo (interruzione del potenziale ricircolo entero-epatico), acidificazione delle urine, diuresi forzata.

In caso di segni e sintomi di sovrastimolazione generale del sistema nervoso centrale (SNC), deve essere preso in considerazione un attento trattamento clinico sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapica: Psicoanalettici, Altri farmaci anti-demenza, codice ATC: N06DX01. Esistono evidenze sempre maggiori che il malfunzionamento della neurotrasmissione glutamatergica, in particolare quella mediata dai recettori NMDA, contribuisca sia alla manifestazione dei sintomi sia alla progressione della malattia nella demenza neurodegenerativa.

Memantina è un antagonista non competitivo dei recettori NMDA voltaggio-dipendente, a moderata affinità. Essa modula gli effetti dei livelli tonici patologicamente elevati di glutammato che possono comportare una disfunzione neuronale.

Studi Clinici

Uno studio con memantina in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da moderata a grave (punteggio totale Mini Mental State Evaluation (MMSE) al basale compreso tra 3 e 14) ha incluso 252 pazienti. Lo studio ha dimostrato l'efficacia del trattamento con memantina nei confronti del placebo a 6 mesi (analisi dei casi osservati con Scala di valutazione clinica del paziente da parte del medico (CIBIC-plus): $p=0,025$; studio cooperativo sulla malattia di Alzheimer-valutazione delle attività della vita quotidiana (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; scala di valutazione per la demenza grave (SIB: $p=0,002$).

Uno studio con memantina in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da lieve a moderata (punteggio totale MMSE al basale compreso tra 10 e 22) ha incluso 403 pazienti. I pazienti trattati con memantina hanno mostrato un migliore effetto statisticamente significativo rispetto ai pazienti trattati con placebo sull'end point primario: scala per la valutazione cognitiva del morbo di Alzheimer (ADAS-cog) ($p=0,003$) e CIBIC-plus ($p=0,004$) alla 24^a settimana (ultima osservazione portata a termine (LOCF)). In un altro studio in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da lieve a moderata (punteggio totale MMSE al basale compreso tra 11 e 23) sono stati randomizzati 470 pazienti. Nell'analisi primaria definita prospetticamente, non è stata raggiunta la significatività statistica all'end point primario di efficacia alla ventiquattresima settimana.

Una metanalisi di pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a grave (punteggio totale MMSE ≤ 20) relativa a sei studi di fase III, controllati con placebo, della durata di sei mesi, (inclusendo studi in monoterapia e studi in pazienti trattati con dosi stabili di inibitori dell'acetilcolinesterasi) hanno mostrato che era presente un effetto statisticamente significativo in favore del trattamento con memantina per i domini cognitivi, globali e funzionali. Quando i pazienti sono stati identificati relativamente al peggioramento concomitante in tutti e tre i domini, i risultati hanno mostrato l'effetto statisticamente significativo di memantina nel prevenire il peggioramento; il doppio dei pazienti trattati con placebo ha mostrato un peggioramento in tutti e tre i domini (21% vs. 11%, $p<0,0001$) rispetto ai pazienti trattati con memantina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Memantina ha una biodisponibilità assoluta pari a circa il 100%. Il $t_{\max}$ è compreso tra 3 e 8 ore. Non vi sono indicazioni relative all'influenza del cibo sull'assorbimento di memantina.

Distribuzione

Dosi giornaliere di 20 mg hanno portato a concentrazioni plasmatiche steady-state di memantina comprese tra 70 e 150 ng/mL (0,5 - 1 μ mol) con notevoli variazioni tra i singoli individui. Con la somministrazione di dosi giornaliere comprese tra 5 e 30 mg, è stato calcolato un rapporto medio di liquido cefalo-rachidiano (LCR)/siero di 0,52. Il volume di distribuzione si aggira intorno ai 10 L/kg. Circa il 45% di memantina si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Nell'uomo, circa l'80% del materiale in circolo rapportabile a memantina è presente come composto principale. I principali metaboliti umani sono N-3,5-dimetil-gludantano, la miscela isomerica di 4-6-idrossi-memantina, e 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Nessuno di questi metaboliti mostra un'attività antagonista-NMDA. *In vitro* non è stato rilevato alcun metabolismo catalizzato da citocromo P 450.

In uno studio con ^{14}C -memantina somministrata per via orale, in media l'84% della dose è stata recuperata entro 20 giorni, con oltre il 99% ad escrezione renale.

Eliminazione

Memantina viene eliminata in maniera monoesponenziale con un $t_{1/2}$ terminale compreso tra le 60 e le 100 ore. In volontari con funzionalità renale normale, la clearance totale (Cl_{tot}) è pari a 170 ml/min/1,73 m^2 e parte della clearance renale totale avviene tramite secrezione tubulare.

La gestione al livello renale coinvolge anche il riassorbimento tubulare, probabilmente mediato da proteine di trasporto cationico. La percentuale di eliminazione renale di memantina in presenza di urine alcaline può essere ridotta di un fattore compreso tra 7 e 9 (vedere paragrafo 4.4). L'alcalinizzazione delle urine può risultare da modifiche drastiche nel regime dietetico, ad es. da una dieta carnivora ad una vegetariana, oppure dalla ingestione massiccia di soluzioni tampone gastriche alcalinizzanti.

Linearità

Studi su volontari hanno dimostrato una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosi compreso tra 10 e 40 mg.

Rapporto farmacocinetico/farmacodinamico

Ad una dose di memantina di 20 mg al giorno i livelli di LCR corrispondono al valore k_i (k_i = costante di inibizione) di memantina, pari a 0,5 μ mol nella corteccia frontale umana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi a breve termine sui ratti, memantina, come altri antagonisti-NMDA, ha indotto vacuolizzazione neuronale e necrosi (lesioni di Olney) solo in seguito a dosi che portano a concentrazioni sieriche di picco molto elevate. Atassia ed altri segni preclinici hanno preceduto la vacuolizzazione e la necrosi. Dal momento che gli effetti non sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori e animali diversi, la rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

Alterazioni oculari sono state rilevate in maniera inconsistente in studi di tossicità ripetuta nei roditori e nei cani, ma non nelle scimmie. Specifici esami oftalmoscopici negli studi clinici con memantina non hanno evidenziato alcuna alterazione oculare.

Nei roditori è stata osservata fosfolipidosi nei macrofagi polmonari causata da accumulo di memantina nei lisosomi. Questo effetto è noto da altri principi attivi con proprietà amfiliche cationiche amfiliche. Esiste una possibile correlazione tra questo accumulo e la vacuolizzazione osservata nei polmoni. Questo effetto è stato rilevato esclusivamente a dosi elevate nei roditori. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

Non è stata osservata alcuna genotossicità dopo test di memantina in analisi standard. Non c'è evidenza di cancerogenicità in studi che durano tutta la vita nei topi e nei ratti. Memantina non era teratogena nel ratto e nel coniglio, anche a dosi tossiche per la madre, e non sono stati notati eventi avversi di memantina sulla fertilità. Nel ratto è stata osservata una riduzione della crescita fetale a livelli di esposizione identici o leggermente superiori rispetto all'esposizione umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo compressa

Cellulosa microcristallina

Sodio croscarmellosio

Acido silicico colloidale anidro

Magnesio Stearato

Rivestimento compressa

Alcool polivinilico

Macrogol 3350

Diossido di titanio (E 171)

Talco

Ferro ossido giallo (E 172)

Ferro ossido rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Aluminium-PVC/PVDC blister in scatole di cartone contenenti 28, 30, 42, 56, 98 e 100 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Aprile 2013
Data del rinnovo più recente: 08 Gennaio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR)**
-

I requisiti per la presentazione delle relazioni periodiche di aggiornamento sulla sicurezza di questo medicinale figurano nell'elenco delle date di riferimento dell'Unione (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7 della direttiva 2001/83 / CE e di eventuali aggiornamenti successivi pubblicati sul portale per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Memantina LEK 10 mg compresse rivestite con film
memantina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di memantina cloridrato equivalente a 8,31 mg di memantina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film.
28 compresse rivestite con film.
30 compresse rivestite con film.
42 compresse rivestite con film.
50 compresse rivestite con film.
56 compresse rivestite con film.
60 compresse rivestite con film.
98 compresse rivestite con film.
100 compresse rivestite con film.
112 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/826 /001 28 compresse rivestite con film
EU/1/13/826 /002 30 compresse rivestite con film
EU/1/13/826 /003 42 compresse rivestite con film
EU/1/13/826 /004 50 compresse rivestite con film
EU/1/13/826 /005 56 compresse rivestite con film
EU/1/13/826 /006 60 compresse rivestite con film
EU/1/13/826 /012 98 compresse rivestite con film
EU/1/13/826 /013 100 compresse rivestite con film
EU/1/13/826 /014 112 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Memantina LEK 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO-CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre 2D che contiene l'identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS
--

BLISTER PER COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Memantina LEK 10 mg compresse rivestite con film
memantina cloridrato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmathen S.A.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Memantina LEK 20 mg compresse rivestite con film
memantina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di memantina cloridrato equivalente a 16,62 mg di memantina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film.
28 Compresse rivestite con film.
30 Compresse rivestite con film.
42 Compresse rivestite con film.
56 Compresse rivestite con film.
98 Compresse rivestite con film.
100 Compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/826 /007 28 compresse rivestite con film
EU/1/13/826 /008 30 compresse rivestite con film
EU/1/13/826 /009 42 compresse rivestite con film
EU/1/13/826 /010 56 compresse rivestite con film
EU/1/13/826 /011 98 compresse rivestite con film
EU/1/13/826 /015 100 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Memantina LEK 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO-CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre 2D che contiene l'identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO-DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS**BLISTER PER COMPRESSE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Memantina LEK 20 mg compresse rivestite con film
memantina cloridrato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmathen S.A.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Memantina LEK 10 mg compresse rivestite con film

Memantina LEK 20 mg compresse rivestite con film

Memantina cloridrato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Vedere la sezione 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Memantina LEK e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Memantina LEK
3. Come prendere Memantina LEK
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Memantina LEK
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Memantina LEK e a cosa serve

Come funziona Memantina LEK

Memantina LEK contiene il principio attivo memantina.

Memantina LEK appartiene a un gruppo di medicinali noti come medicinali anti-demenza.

La perdita della memoria nella malattia di Alzheimer deriva da un disturbo della trasmissione dei messaggi nel cervello. Il cervello contiene i cosiddetti recettori N-metil-D-aspartato(NMDA) interessati nella trasmissione dei segnali nervosi importanti per l'apprendimento e per la memoria. Memantina LEK appartiene ad un gruppo di medicinali definiti antagonisti dei recettori NMDA. Memantina LEK agisce su questi recettori NMDA migliorando la trasmissione dei segnali nervosi e la memoria.

Per che cosa si usa Memantina LEK

Memantina LEK è utilizzato per il trattamento dei pazienti adulti con malattia di Alzheimer da moderata a grave.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Memantina LEK

Non prenda Memantina LEK

- se è allergico a memantina cloridrato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Memantina LEK compresse (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Memantina LEK

- se ha una storia di crisi epilettiche;
- se ha avuto di recente un infarto del miocardio (attacco cardiaco), o se soffre di insufficienza cardiaca congestizia o di ipertensione (pressione sanguigna alta) non controllata.

In queste situazioni il trattamento va controllato attentamente ed i benefici clinici di Memantina LEK rivalutati dal proprio medico ad intervalli regolari.

In caso di funzioni renali compromesse (problemi ai reni), il medico deve monitorare attentamente la funzionalità renale e, se necessario, adattare di conseguenza la dose di memantina.

Evitare l'assunzione concomitante di medicinali quali amantadina (per il trattamento della malattia di Parkinson), ketamina (una sostanza generalmente utilizzata come anestetico, destrometorfano (generalmente usato per la cura della tosse) e altri NMDA-antagonisti.

Bambini e adolescenti

Memantina LEK non è raccomandata nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e Memantina LEK

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

In particolare, gli effetti dei seguenti medicinali possono essere alterati da Memantina LEK e può essere necessario regolare la dose:

- amantadina, ketamina, destrometorfano
- dantrolene, baclofen
- cimetidina, ranitidina, procainamide, chinidina, chinina, nicotina
- idroclorotiazide (o combinazioni con idroclorotiazide)
- anticolinergici (sostanze generalmente impiegate per trattare disordini del movimento o crampi intestinali)
- anticonvulsivanti (sostanze impiegate per prevenire e trattare gli attacchi epilettici)
- barbiturici (sostanze generalmente impiegate per indurre il sonno)
- agonisti dopaminergici (sostanze come L-dopa, bromocriptina)
- neurolettici (sostanze utilizzate nel trattamento dei disturbi mentali)
- anticoagulanti orali.

In caso di ricovero in ospedale, informare il personale medico dell'assunzione di Memantina LEK.

Memantina LEK con cibi e bevande

Si rivolga al medico se ha recentemente modificato o intende modificare sostanzialmente il suo regime dietetico (ad esempio da una dieta normale ad una dieta strettamente vegetariana) o se soffre di acidosi tubulare renale (RTA, un eccesso di sostanze che formano acido nel sangue a causa di disfunzione renale (funzioni renali insufficienti)) o infezioni gravi delle vie urinarie (la struttura che trasporta l'urina), in quanto il medico può dover regolare di conseguenza la dose del medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Non è raccomandato l'impiego di memantina in gravidanza.

Allattamento

Le donne che assumono Memantina LEK non devono allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico la consiglierà circa l'opportunità di guidare o di utilizzare macchinari con la sua patologia. Inoltre, Memantina LEK può modificare la sua prontezza nel reagire, rendendo sconsigliabile la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari.

Memantine LEK contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Memantina LEK

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose

La dose raccomandata di Memantina LEK per pazienti adulti e anziani è 20 mg una volta al giorno. Per ridurre il rischio di effetti indesiderati raggiungere questa dose gradualmente seguendo questo schema posologico giornaliero:

settimana 1	mezza compressa da 10 mg
settimana 2	una compressa da 10 mg
settimana 3	una compressa e mezza da 10 mg
settimana 4 e successive	due compresse da 10 mg o una da 20 mg una volta al giorno

La dose iniziale abituale è di mezza compressa da 10 mg una volta al dì (1x 5 mg) per la prima settimana. Questa viene aumentata a una compressa da 10 mg una volta al dì (1x 10 mg) nella seconda settimana e a 1 compressa e mezza da 10 mg una volta al dì la terza settimana. Dalla quarta settimana in poi, la dose usuale è 2 compresse una volta al giorno (1 x 20 mg).

Dose in pazienti con funzionalità renale ridotta

In caso di funzionalità renale ridotta, il medico può decidere un regime posologico adatto alle sue condizioni. In tal caso, il controllo della funzionalità renale ad intervalli regolari deve essere richiesto dal medico.

Somministrazione

Memantina LEK va somministrata per via orale una volta al giorno. Per trarre beneficio deve assumere il medicinale regolarmente ogni giorno alla stessa ora. Assumere le compresse con un po' d'acqua. Le compresse possono essere assunte vicino o lontano dai pasti.

Durata del trattamento

Continui ad assumere Memantina LEK finché ne trarrà beneficio. Il medico valuterà il trattamento ad intervalli regolari.

Se prende più Memantina LEK di quanto deve

- In generale, il sovradosaggio di Memantina LEK non è dannoso. Può verificarsi un numero maggiore di sintomi descritti nel paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".
- In caso di notevole sovradosaggio di Memantina LEK, contattare il medico in quanto può essere richiesto il suo intervento.

Se si dimentica di prendere Memantina LEK

- Nel caso dimenticasse di assumere una dose assumere la dose successiva all'ora stabilita.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

In generale, gli effetti indesiderati osservati sono da lievi a moderati.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Mal di testa, sonnolenza, stipsi, prove di funzionalità del fegato elevate, capogiri, disturbi dell'equilibrio, sensazione di mancanza di fiato, ipertensione e ipersensibilità al farmaco..

Non comune (può interessare fino a 1 a persona su 100):

- Spossatezza, infezioni fungine, confusione, allucinazioni, vomito, disturbi dell'andatura, insufficienza cardiaca e trombosi venosa (trombosi/tromboembolismo)

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000):

- Convulsioni

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Infiammazione del pancreas, infiammazione del fegato (epatite) e reazioni psicotiche.

La malattia di Alzheimer è stata associata a depressione, ideazione suicidaria e suicidio. Durante l'esperienza post-marketing questi eventi sono stati riportati in pazienti trattati con memantina.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Memantina LEK

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno de quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Memantina LEK

- Il principio attivo è memantina cloridrato..
Ogni compressa da 10 mg contiene 10 mg di memantina cloridrato equivalente a 8,31 mg di memantina.
Ogni compressa da 20 mg contiene 20 mg di memantina cloridrato equivalente a 16,62 mg di memantina.
- Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, sodio croscarmellosio, acido silicico colloidale anidro e magnesio stearato

10 mg

Rivestimento della compressa: alcool polivinilico, talco, macrogol 3350, diossido di titanio (E 171) e ferro ossido giallo (E 172)

20mg

Rivestimento della compressa: alcool polivinilico, talco, macrogol 3350, diossido di titanio (E 171), ferro ossido giallo (E172) e ferro ossido rosso (E 172)

Descrizione dell'aspetto di Memantina LEK e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Memantina LEK 10 mg si presentano come compresse rivestite con film, di colore giallo, di forma ovale, con linea di rottura su un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Le compresse rivestite con film di Memantina LEK 20 mg si presentano come compresse rivestite con film, di colore rosso chiaro, di forma ovale, con linea di rottura su un lato. La linea di rottura non è prevista per la divisione della compressa.

Le compresse di Memantina LEK 10 mg rivestite con film, sono disponibili in blister costituiti da PVC/PVDC- alluminio che possono contenere 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 e 112 compresse.

Le compresse di Memantina LEK 20 mg rivestite con film, sono disponibili in blister costituiti da PVC/PVDC- alluminio che possono contenere 28, 30, 42, 56, 98 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Pharmathen International S.A., Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Grecia

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 08024 902-4513

Eesti**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

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: + 31 (0)36 5241600

Norge

Sandoz d.d. Estonia
Tel: + 372 6652405

Sandoz A/S
Tlf: + 45 6395 1000

Ελλάδα

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: + 43 5338 200

España

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

Polska

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

France

Sandoz
Tel: +33 1 49 64 48 21

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Sandoz SRL Romania
Tel: + 40 21 407 51 83

Ireland

ROWEX LTD
Tel: + 353 27 50077

Slovenija

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

Ísland

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

Latvija

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

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: + 44 1276 698020

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.