

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nemdatine 5 mg compresse rivestite con film
Nemdatine 10 mg compresse rivestite con film
Nemdatine 15 mg compresse rivestite con film
Nemdatine 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nemdatine 5 mg

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di memantina cloridrato equivalente a 4,15 mg di memantina.

Nemdatine 10 mg

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

Nemdatine 15 mg

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di memantina cloridrato equivalente a 12,46 mg di memantina.

Nemdatine 20 mg

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

Eccipiente(i) con effetti noti:

Nemdatine 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,47 mg di lattosio monoidrato.

Nemdatine 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,95 mg di lattosio monoidrato.

Nemdatine 15 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1,42 mg di lattosio monoidrato.

Nemdatine 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1,89 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestite con film (compressa)

Nemdatine 5 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film bianca, di forma ovale, biconvessa, di dimensioni 8 mm x 4,5 mm, con impresso "M5" su un lato.

Nemdatine 10 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film bianche, di forma capsulare, biconvesse, di dimensioni 9,8 mm x 4,9 mm, con linea d'incisione e con impresso "M10" sul lato della linea d'incisione.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Nemdatine 15 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film arancioni, di forma ovale, biconvesse, di dimensioni 11,4 mm x 6,4 mm, con impresso "M15" su un lato.

Nemdatine 20 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film rosa scuro, di forma ovale, biconvesse, di dimensioni 12,6 mm x 7 mm, con impresso "M20" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento 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.

Posologia

La terapia deve essere cominciata esclusivamente se la persona che assiste il paziente si rende disponibile a monitorare regolarmente la somministrazione del farmaco al paziente. La diagnosi deve essere effettuata seguendo le attuali linee guida. La tollerabilità e il dosaggio di memantina cloridrato andrebbero regolarmente rivalutati, preferibilmente entro tre mesi dall'inizio del trattamento. Pertanto, il beneficio clinico di memantina cloridrato e la tollerabilità del trattamento da parte del paziente andrebbero regolarmente rivalutati 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.

Adulti

Titolazione della dose

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

Prima settimana (giorno 1-7):

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

Seconda settimana (giorno 8-14):

Il paziente deve assumere due compresse da 5 mg rivestite con film (10mg) o una compressa da 10 mg rivestita con film (10 mg) al giorno per 7 giorni.

Terza settimana (giorno 15-21):

Il paziente deve assumere tre compresse da 5 mg rivestite con film (15mg) o una compressa da 15 mg rivestita con film (15 mg) al giorno per 7 giorni.

Dalla quarta settimana in poi:

Il paziente deve assumere quattro compresse da 5 mg rivestite con film (20 mg), due compresse da 10 mg rivestite con film (20 mg) o una compressa da 20 mg rivestita con film (20mg) al giorno

Dose di mantenimento

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

Anziani

Sulla base degli studi clinici, la dose consigliata per i pazienti oltre i 65 anni di età è di 20 mg al giorno (quattro compresse da 5 mg rivestite con film (20 mg), due compresse da 10 mg rivestite con film (20 mg) o una compressa da 20 mg rivestita con film (20 mg) una volta 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 funzionalità renale moderatamente compromessa (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 compromissione 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 compromissione severa della funzionalità epatica. La somministrazione di Nemdatine non è consigliata in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Nemdatine deve essere assunto per via orale una volta al giorno, e preso alla stessa ora ogni giorno. Le compresse rivestite con film possono essere assunte con o senza cibo

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e 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 composti 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. 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 lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 agentiantispastici, dantrolene o baclofene, può modificare i loro effetti rendendo necessario il cambiamento del dosaggio.
- Evitare l'uso concomitante di memantina e amantadina, a causa del rischio di psicosi farmacotossica. Entrambi i composti sono chimicamente associati a quelli del tipo antagonisti-NMDA. Lo stesso dicasi per ketamina e destrometorfano (vedere paragrafo 4.4). Esiste solamente un caso clinico pubblicato sul possibile rischio derivante dall'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 una riduzione dei livelli sierici 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 (PK), 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 giovani volontari 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

I dati relativi all'uso di memantina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. 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 è noto il rischio potenziale per gli esseri umani. Non assumere la memantina in gravidanza a meno che non sia strettamente 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 severo può compromettere la capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Poiché Nemdatine altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, è necessario informare i pazienti ambulatoriali della necessità di prestare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici nella malattia di Alzheimer da lieve a severa, che hanno coinvolto 1.784 pazienti trattati con Nemdatine e 1.595 pazienti trattati con placebo, l'incidenza globale di reazioni avverse nei trattati con Nemdatine 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 Nemdatine rispetto a quello trattato con placebo sono stati vertigini (6,3% vs 5,6% rispettivamente), cefalea (5,2% vs 3,9%), stipsi (4,6% vs 2,6%) sonnolenza (3,4% vs 2,2%) e ipertensione (4,1% vs 2,8%).

Tabella 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 comuni (>1/10), comuni (>1/100 a <1/10), non comuni (>1/1.000 a <1/100), rari (>1/10.000 a <1/1.000), molto rari (<1/10.000), non note (la frequenza 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 E ORGANI	FREQUENZA	REAZIONE AVVERSA
Infezioni ed infestazioni	Non comuni	Infezioni fungine
Disturbi del sistema immunitario	Comuni	Ipersensibilità al farmaco
Disturbi psichiatrici	Comuni	Sonnolenza
	Non comuni	Confusione
	Non comuni	Allucinazioni ¹
	Non note	Reazioni psicotiche ²
Patologie del sistema nervoso	Comuni	Vertigini
	Comuni	Disturbi dell'equilibrio
	Non comuni	Disturbi dell'andatura
	Molto rari	Convulsioni
Patologie cardiache	Non comuni	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Comuni	Ipertensione
	Non comuni	Trombosi venosa/ tromboembolismo
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comuni	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Comuni	Constipazione
	Non comuni	Vomito
	Non note	Pancreatite ²
Patologie epatobiliari	Comuni	Prova di funzionalità epatica elevata
	Non note	Epatiti
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni	Cefalea
	Non comuni	Fatica

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

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 state riportate in pazienti trattati con memantina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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 é 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 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 2000mg 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 ed 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 farmacoterapeutica: psicoanalettici, altri farmaci anti-demenza, codice ATC: N06DX01.

Meccanismo d'azione

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.

Efficacia e sicurezza clinica

Uno studio pivotale con memantina in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da moderata a grave (punteggio totale Mini Mental State Examination (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 Clinician's Interview based impression of change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; Severe Impairment Battery (SIB): $p=0,002$).

Uno studio pivotale 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: Alzheimer's disease assessment scale (ADAScog) ($p=0,003$) e CIBIC-plus ($p=0,004$) alla settimana 24 (last observation carried forward (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 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 e 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 esempio da una dieta a base di carne ad una vegetariana, oppure dalla ingestione massiccia di soluzioni tampone

gastriche alcalinizzanti.

Linearità

Studi su volontari hanno dimostrato una farmacocinetica lineare nel dosaggio compreso tra 10 e 40 mg.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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 μmol 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 a dose 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. 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 effetti 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

Nuclei compresse rivestite con film da 5, 10, 15 e 20 mg

Cellulosa microcristallina
Crospovidone Tipo A
Talco
Magnesio stearato

Rivestimento compresse rivestite con film da 5, 10, 15 e 20 mg

Ipromellosa 6cP
Titanio diossido (E171)
Lattosio monoidrato
Macrogol 3350
Triacetina

In aggiunta per compresse rivestite con film da 15 mg

Ferro ossido giallo, rosso e nero (E172)

In aggiunta per compresse rivestite con film da 20 mg

Ferro ossido rosso e giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister: 2 anni.

Flaconi HDPE: usare entro 100 giorni dall'apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC-Alluminio.

Nemdatine 10 mg e 20 mg compresse rivestite con film:
Flacone HDPE.

Confezioni

Nemdatine 5 mg compresse rivestite con film:
Confezioni in blister: 42 e 98 compresse rivestite con film.

Nemdatine 10 mg compresse rivestite con film:
Confezioni in blister: 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98 e 112 compresse rivestite con film.
Flacone HDPE: 100 compresse rivestite con film.

Nemdatine 15 mg compresse rivestite con film:
Confezioni in blister: 7, 42 e 98 compresse rivestite con film.

Nemdatine 20 mg compresse rivestite con film:
Confezioni in blister: 28, 42, 56 e 98 compresse rivestite con film.
Flacone HDPE: 100 compresse rivestite con film.

È 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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islanda

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/824/001
EU/1/13/824/002
EU/1/13/824/003
EU/1/13/824/004
EU/1/13/824/005
EU/1/13/824/006
EU/1/13/824/007
EU/1/13/824/008
EU/1/13/824/009
EU/1/13/824/010
EU/1/13/824/019
EU/1/13/824/011
EU/1/13/824/012
EU/1/13/824/013
EU/1/13/824/014
EU/1/13/824/015
EU/1/13/824/016
EU/1/13/824/017
EU/1/13/824/020

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

Nemdatine 5 mg compresse rivestite con film
Nemdatine 10 mg compresse rivestite con film
Nemdatine 15 mg compresse rivestite con film
Nemdatine 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nemdatine 5 mg

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di memantina cloridrato equivalente a 4,15 mg di memantina.

Nemdatine 10 mg

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

Nemdatine 15 mg

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di memantina cloridrato equivalente a 12,46 mg di memantina.

Nemdatine 20 mg

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

Eccipiente(i) con effetti noti:

Nemdatine 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,47 mg di lattosio monoidrato.

Nemdatine 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,95 mg di lattosio monoidrato.

Nemdatine 15 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1,42 mg di lattosio monoidrato.

Nemdatine 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1,89 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compressa)

Nemdatine 5 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film bianche, di forma ovale, biconvesse, di dimensioni 8 mm x 4,5 mm, con impresso "M5" su un lato

Nemdatine 10 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film bianche, di forma capsulare, biconvesse, di dimensioni 9,8 mm x 4,9 mm, con linea d'incisione e con impresso "M10" sul lato della linea d'incisione. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Nemdatine 15 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film arancioni, di forma ovale, biconvesse, di dimensioni 11,4 mm x 6,4 mm, con impresso "M15" su un lato

Nemdatine 20 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film rosa scuro, di forma ovale, biconvesse, di dimensioni 12,6 mm x 7 mm, con impresso "M20" su un lato

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.

Posologia

La terapia deve essere cominciata esclusivamente se la persona che assiste il paziente si rende disponibile a monitorare regolarmente la somministrazione del farmaco al paziente. La diagnosi deve essere effettuata seguendo le attuali linee guida. La tollerabilità e il dosaggio di memantina cloridrato andrebbero regolarmente rivalutati, preferibilmente entro tre mesi dall'inizio del trattamento. Pertanto, il beneficio clinico di memantina cloridrato e la tollerabilità del trattamento da parte del paziente andrebbero regolarmente rivalutati 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.

Adulti

Titolazione della dose

La dose di partenza consigliata è di 5 mg al giorno ed è aumentata gradualmente nelle prime 4 settimane di trattamento fino a raggiungere la dose di mantenimento raccomandata secondo il seguente schema:

Prima settimana (giorno 1-7):

Il paziente deve assumere una compressa da 5 mg rivestita con film al giorno (bianca, di forma ovale) per 7 giorni.

Seconda settimana (giorno 8-14):

Il paziente deve assumere una compressa da 10 mg rivestita con film al giorno (bianca, di forma capsulare) per 7 giorni.

Terza settimana (giorno 15-21):

Il paziente deve assumere una compressa da 15 mg rivestita con film al giorno (arancione, di forma ovale) per 7 giorni.

Quarta settimana (giorno 22-28):

Il paziente deve assumere una compressa da 20 mg rivestita con film al giorno (rosa scuro, di forma ovale) per 7 giorni.

La dose massima giornaliera è di 20 mg.

Dose di mantenimento

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

Anziani

Sulla base degli studi clinici, la dose consigliata per i pazienti oltre i 65 anni di età è di 20 mg al giorno (20 mg una volta 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 funzionalità renale moderatamente compromessa (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 compromissione 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 compromissione severa della funzionalità epatica. La somministrazione di Nemdatine non è consigliata in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Nemdatine deve essere assunto per via orale una volta al giorno, e preso alla stessa ora ogni giorno.

Le compresse rivestite con film possono essere assunte con o senza cibo

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e 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 composti 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. 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 lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 agentiantispastici, dantrolene o baclofene, può modificare i loro effetti rendendo necessario il cambiamento del dosaggio.
- Evitare l'uso concomitante di memantina e amantadina, a causa del rischio di psicosi farmacotossica. Entrambi i composti sono chimicamente associati a quelli del tipo antagonisti-NMDA. Lo stesso dicasi per ketamina e destrometorfano (vedere paragrafo 4.4). Esiste solamente un caso clinico pubblicato sul possibile rischio derivante dall'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 una riduzione dei livelli sierici 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 (PK), 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 giovani volontari 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

I dati relativi all'uso di memantina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. 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 è noto il rischio potenziale per gli esseri umani. Non assumere la memantina in gravidanza a meno che non sia strettamente 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 severo può compromettere la capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Poiché Nemdatine altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, è necessario informare i pazienti ambulatoriali della necessità di prestare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici nella malattia di Alzheimer da lieve a severa, che hanno coinvolto 1.784 pazienti trattati con Nemdatine e 1.595 pazienti trattati con placebo, l'incidenza globale di reazioni avverse nei trattati con Nemdatine 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 Nemdatine rispetto a quello trattato con placebo sono stati vertigini (6,3% vs 5,6% rispettivamente), cefalea (5,2% vs 3,9%), stipsi (4,6% vs 2,6%) sonnolenza (3,4% vs 2,2%) e ipertensione (4,1% vs 2,8%).

Tabella 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 comuni (>1/10), comuni (>1/100 a <1/10), non comuni (>1/1.000 a <1/100), rari (>1/10.000 a <1/1.000), molto rari (<1/10.000), non note (la frequenza 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 E ORGANI	FREQUENZA	REAZIONE AVVERSA
Infezioni ed infestazioni	Non comuni	Infezioni fungine
Disturbi del sistema immunitario	Comuni	Ipersensibilità al farmaco
Disturbi psichiatrici	Comuni	Sonnolenza
	Non comuni	Confusione
	Non comuni	Allucinazioni ¹
	Non note	Reazioni psicotiche ²
Patologie del sistema nervoso	Comuni	Vertigini
	Comuni	Disturbi dell'equilibrio
	Non comuni	Disturbi dell'andatura
	Molto rari	Convulsioni
Patologie cardiache	Non comuni	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Comuni	Iperensione
	Non comuni	Trombosi venosa/ tromboembolismo
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comuni	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Comuni	Constipazione
	Non comuni	Vomito
	Non note	Pancreatite ²
Patologie epatobiliari	Comuni	Prova di funzionalità epatica elevata
	Non note	Epatiti
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni	Cefalea
	Non comuni	Fatica

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

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 state riportate in pazienti trattati con memantina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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 é 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 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 2000mg 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 plasmaferesi. 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 ed 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 farmacoterapeutica: psicoanalettici, altri farmaci anti-demenza, codice ATC: N06DX01.

Meccanismo d'azione

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.

Efficacia e sicurezza clinica

Uno studio pivotale con memantina in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da moderata a grave (punteggio totale Mini Mental State Examination (MMSE)) al basale compreso tra 3

e14) 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 Clinician's Interview based impression of change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADL_{sev}): $p=0,003$; Severe Impairment Battery (SIB): $p=0,002$).

Uno studio pivotale 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: Alzheimer's disease assessment scale (ADAScog) ($p=0,003$) e CIBIC-plus ($p=0,004$) alla 24^a settimana (last observation carried forward (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.

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 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 e 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 ¹⁴C-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 esempio da una dieta a base di carne ad una vegetariana, oppure dalla ingestione massiccia di soluzioni tampone gastriche alcalinizzanti.

Linearità

Studi su volontari hanno dimostrato una farmacocinetica lineare nel dosaggio compreso tra 10 e 40 mg.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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 μmol 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 a dose 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. 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 effetti 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

Nuclei compresse rivestite con film da 5, 10, 15 e 20 mg

Cellulosa microcristallina
Crospovidone Tipo A
Talco
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa per 5 mg e 10 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa 6cP
Titanio diossido (E171)
Lattosio monoidrato
Macrogol 3350
Triacetina

Rivestimento della compressa per 15 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa 6cP
Lattosio monoidrato
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Triacetina
Ferro ossido giallo, rosso e nero (E172)

Rivestimento della compressa per 20 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa 6cP
Titanio diossido (E171)
Lattosio monoidrato
Macrogol 3350
Triacetina
Ferro ossido giallo, rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC-Alluminio.

Ciascuna confezione contiene 28 compresse rivestite con film (7 compresse rivestite con film da 5 mg, 7 compresse rivestite con film da 10 mg, 7 compresse rivestite con film da 15 mg e 7 compresse rivestite con film da 20 mg) in una confezione tascabile o in una confezione da 4 blister in 4 astucci interni distinti e un unico astuccio esterno.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islanda

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/824/018

EU/1/13/824/021

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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78
220 Hafnarfjordur
Islanda

Actavis Ltd.
BLB 015-016 Bulebel Industrial Estate
Zejtun ZTN 3000
Malta

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 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 (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

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

Non pertinente.