

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Memantina TecniGen 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

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film oblunghe, biconvesse, di colore bianco, con un'incisione su un lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti 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 correnti. 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 devono essere 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.

Memantina TecniGen 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.

#### *Adulti*

Titolazione della dose

La dose giornaliera massima 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 rivestita con film da 10 mg (5 mg) al giorno per 7 giorni.

Seconda settimana (giorno 8-14)

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

Terza settimana (giorno 15-21)

PT/H/0947/001-003/DC

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Dalla quarta settimana in poi:

Il paziente deve assumere due compresse rivestite con film da 10 mg (20 mg) al giorno.

Dose di mantenimento

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

*Anziani:* sulla base di studi clinici la dose raccomandata per i pazienti oltre i 65 anni di età è di 20 mg al giorno (due compresse rivestite con film da 10 mg una volta al giorno) come indicato sopra.

*Bambini e adolescenti:* l'uso di Memantina TecniGen non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

*Compromissione 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 compromissione 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 grave compromissione renale (clearance della creatinina 5-29 ml/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg al giorno.

*Compromissione 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 grave compromissione epatica. La somministrazione di Memantina TecniGen non è consigliata in pazienti con grave compromissione epatica.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Si raccomanda cautela in pazienti con epilessia, precedente storia di convulsioni o pazienti con fattori predisponenti 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") possono richiedere 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 batteri *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 devono essere attentamente monitorati.

#### **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 con antagonisti-NMDA, come memantina. Gli effetti di barbiturici e neurolettici possono essere ridotti. La somministrazione concomitante di memantina con agenti antispastici, dantrolene o baclofene, può modificare i loro effetti rendendo necessario l'aggiustamento della dose.
- 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 anche 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 *in vitro* CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monossigenasi contenente flavina, idrolasi epossidica o la sulfatazione.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

Non esistono dati clinici 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 è noto il rischio potenziale per gli esseri umani. Non assumere memantina in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

##### *Allattamento*

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

#### **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 la memantina 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

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 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%).

Le seguenti reazioni avverse elencate nella tabella seguente derivano dagli studi clinici con memantina e dalle segnalazioni dopo la sua introduzione in commercio. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse sono state classificate in accordo alla classificazione per sistemi e organi e secondo la convenzione sulla frequenza: molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1.000, <1/100), rari (>1/10.000, <1/1.000), molto rari (<1/10.000), non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni	Non comuni	Infezioni fungine
Disturbi del sistema immunitario	Comuni	Ipersensibilità al farmaco
Disturbi psichiatrici	Comuni Non comuni Non comuni Non note	Sonnolenza Confusione Allucinazioni <sup>1</sup> Reazioni psicotiche <sup>2</sup>
Patologie del sistema nervoso	Comuni Comuni Non comuni Molto rare	Vertigini Disturbi dell'equilibrio Disturbi dell'andatura Convulsioni
Patologie cardiache	Non comuni	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Comuni Non comuni	Ipertensione Trombosi venosa/tromboembolismo
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comuni	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Comuni Non comuni Non note	Stipsi Vomito Pancreatite <sup>2</sup>
Patologie epatobiliari	Comuni  Non note	Test di funzionalità epatica elevato Epatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni  Non comuni	Cefalea  Fatica

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

<sup>2</sup>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 eventi sono stati riportati in pazienti trattati con memantina.

#### **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 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 plasmafresi. 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 farmacoterapica: 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.

La 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 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 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 al placebo sull'endpoint primario: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) e CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) alla 24<sup>a</sup> 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'endpoint 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, (incluso 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:* la 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  $\mu$ 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 <sup>14</sup>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:* la 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<sup>2</sup> 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.

*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  $\mu\text{mol}$  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 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. La 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**

*Nucleo compressa:*

Cellulosa microcristallina

Povidone K-25

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

*Rivestimento compressa:*

Idrossipropilcellulosa

Talco

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Memantina TecniGen 10 mg compresse rivestite con film è una confezione di mantenimento. Le compresse sono confezionate in blister di PVC+PCTFE+PVC alluminio sigillati con lacca in confezioni da 56 e 112 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TECNIMEDE – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, 2, Abrunheira

2710-089 Sintra

Portogallo

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Memantina TecniGen 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.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 0,04 mg di lacca di alluminio giallo tramonto (E110) (vedere paragrafo 4.4).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film ellittiche, biconvesse, di colore rosa-arancione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti 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 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 devono essere 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.

Memantina TecniGen 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.

*Adulti:*

Titolazione della dose

La dose giornaliera massima 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. Per aumentare la dose sono disponibili compresse con altro dosaggio.

Prima settimana (giorno 1-7)

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

Seconda settimana (giorno 8-14)

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

Terza settimana (giorno 15-21)

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

Dalla quarta settimana in poi:

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

Dose di mantenimento

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

*Anziani:* sulla base di studi clinici la dose raccomandata per i pazienti oltre i 65 anni di età è di 20 mg al giorno come indicato sopra.

*Bambini e adolescenti:* l'uso di Memantina TecniGen non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

*Compromissione 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 compromissione 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 grave compromissione renale (clearance della creatinina 5-29 ml/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg al giorno.

*Compromissione 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 grave compromissione epatica. La somministrazione di Memantina TecniGen non è consigliata in pazienti con grave compromissione epatica.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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") possono richiedere 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 batteri *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 devono essere attentamente monitorati.

Questo medicinale contiene lacca di alluminio giallo tramonto (E110) che può causare reazioni allergiche.

#### **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 agenti antispastici, dantrolene o baclofene, può modificare i loro effetti rendendo necessario l'aggiustamento della dose.
- 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 anche 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, 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 *in vitro* CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monossigenasi contenente flavina, idrolasi epossidica o la sulfatazione.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

Non esistono dati clinici 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 è noto il rischio potenziale per gli esseri umani. Non assumere memantina in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

##### *Allattamento*

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

#### 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 la memantina 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

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 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%).

Le seguenti reazioni avverse elencate nella tabella seguente derivano dagli studi clinici con memantina e dalle segnalazioni dopo la sua introduzione in commercio. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse sono state classificate in accordo alla classificazione per sistemi e organi e secondo la convenzione sulla frequenza: molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1.000, <1/100), rari (>1/10.000, <1/1.000), molto rari (<1/10.000), non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni	Non comuni	Infezioni fungine
Disturbi del sistema immunitario	Comuni	Ipersensibilità al farmaco
Disturbi psichiatrici	Comuni Non comuni Non comuni Non note	Sonnolenza Confusione Allucinazioni <sup>1</sup> Reazioni psicotiche <sup>2</sup>
Patologie del sistema nervoso	Comuni Comuni Non comuni Molto rare	Vertigini Disturbi dell'equilibrio Disturbi dell'andatura Convulsioni
Patologie cardiache	Non comuni	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Comuni Non comuni	Ipertensione Trombosi venosa/tromboembolismo
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comuni	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Comuni Non comuni Non note	Stipsi Vomito Pancreatite <sup>2</sup>
Patologie epatobiliari	Comuni  Non note	Test di funzionalità epatica elevato Epatite
Patologie sistemiche e	Comuni	Cefalea

condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comuni	Fatica
---	------------	--------

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

<sup>2</sup>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 eventi sono stati riportati in pazienti trattati con memantina.

#### 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 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 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 enteroepatico), 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: 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.

La 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 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 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 al placebo sull'endpoint primario: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) e CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) alla 24<sup>a</sup> 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'endpoint 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, (incluso 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:* la 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  $\mu$ 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 <sup>14</sup>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:* la 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<sub>tot</sub>) è pari a 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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.

*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 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. La 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**

*Nucleo compressa:*

Cellulosa microcristallina

Povidone K-25

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

*Rivestimento compressa:*

Idrossipropilcellulosa

Ipromellosa  
Talco  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Lacca di alluminio giallo tramonto FCF (E110)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Memantina TecniGen 20 mg compresse rivestite con film è una confezione di mantenimento. Le compresse sono confezionate in blister di PVC+PCTFE+PVC alluminio sigillati con lacca in confezioni da 28 e 56 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TECNIMEDE – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, 2, Abrunheira

2710-089 Sintra

Portogallo

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Memantina TecniGen (5 mg)+(10 mg)+(15 mg)+(20 mg) compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa da 20 mg contiene 0,04 mg di lacca di alluminio giallo tramonto FCF (E110) (vedere paragrafo 4.4).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse da 5 mg sono compresse rivestite con film ellittiche, biconvesse, di colore bianco.

Le compresse da 10 mg sono compresse rivestite con film oblunghe, biconvesse, di colore bianco, con un'incisione su un lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Le compresse da 15 mg sono compresse rivestite con film ellittiche, biconvesse, di colore giallo.

Le compresse da 20 mg sono compresse rivestite con film ellittiche, biconvesse, di colore rosa-arancione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti 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 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 devono essere 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.

Memantina TecniGen 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.

*Adulti:*

### **Titolazione della dose**

La dose iniziale raccomandata 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 rivestita con film da 5 mg al giorno (comprese rivestite con film ellittiche, biconvesse, di colore bianco) per 7 giorni.

Seconda settimana (giorno 8-14)

Il paziente deve assumere una compressa rivestita con film da 10 mg al giorno (comprese rivestite con film oblunghe, biconvesse, di colore bianco) per 7 giorni.

Terza settimana (giorno 15-21)

Il paziente deve assumere una compressa rivestita con film da 15 mg al giorno (comprese rivestite con film ellittiche, biconvesse, di colore giallo) per 7 giorni.

Quarta settimana (giorno 22-28)

Il paziente deve assumere una compressa rivestita con film da 20 mg al giorno (comprese rivestite con film ellittiche, biconvesse, di colore rosa-arancione) per 7 giorni.

La dose giornaliera massima è di 20 mg.

### **Dose di mantenimento**

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

*Anziani:* sulla base di studi clinici la dose raccomandata per i pazienti oltre i 65 anni di età è di 20 mg al giorno (20 mg una volta al giorno) come indicato sopra.

*Bambini e adolescenti:* l'uso di Memantina TecniGen non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

*Compromissione 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 compromissione 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 grave compromissione renale (clearance della creatinina 5-29 ml/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg al giorno.

*Compromissione 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 grave compromissione epatica. La somministrazione di Memantina TecniGen non è consigliata in pazienti con grave compromissione epatica.

### **4.3 Controindicazioni**

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

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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") possono richiedere 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 batteri *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 devono essere attentamente monitorati.

Ogni compressa da 20 mg contiene lacca di alluminio giallo tramonto (E110) che può causare reazioni allergiche.

#### 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 agenti antispastici, dantrolene o baclofene, può modificare i loro effetti rendendo necessario l'aggiustamento della dose.
- 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 anche 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 *in vitro* CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monossigenasi contenente flavina, idrolasi epossidica o la sulfatazione.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non esistono dati clinici 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 è noto il rischio potenziale per gli esseri umani. Non assumere memantina in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

##### Allattamento

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

#### 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 la memantina 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

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 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%).

Le seguenti reazioni avverse elencate nella tabella seguente derivano dagli studi clinici con memantina e dalle segnalazioni dopo la sua introduzione in commercio. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse sono state classificate in accordo alla classificazione per sistemi e organi e secondo la convenzione sulla frequenza: molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1.000, <1/100), rari (>1/10.000, <1/1.000), molto rari (<1/10.000), non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni	Non comuni	Infezioni fungine
Disturbi del sistema immunitario	Comuni	Ipersensibilità al farmaco
Disturbi psichiatrici	Comuni	Sonnolenza

	Non comuni Non comuni Non note	Confusione Allucinazioni <sup>1</sup> Reazioni psicotiche <sup>2</sup>
Patologie del sistema nervoso	Comuni Comuni Non comuni Molto rare	Vertigini Disturbi dell'equilibrio Disturbi dell'andatura Convulsioni
Patologie cardiache	Non comuni	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Comuni Non comuni	Ipertensione Trombosi venosa/tromboembolismo
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comuni	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Comuni Non comuni Non note	Stipsi Vomito Pancreatite <sup>2</sup>
Patologie epatobiliari	Comuni  Non note	Test di funzionalità epatica elevato Epatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni  Non comuni	Cefalea  Fatica

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

<sup>2</sup>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 eventi sono stati riportati in pazienti trattati con memantina.

#### 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 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 plasmafresi. 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 farmacoterapica: 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.

La 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 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 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 al placebo sull'endpoint primario: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) ( $p=0,003$ ) e CIBIC-plus ( $p=0,004$ ) alla 24<sup>a</sup> 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'endpoint 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, (incluso 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:* la 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  $\mu$ 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:* la 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 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.

*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  $\mu$ 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 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. La 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**

*Nucleo compresse da 5/10/15/20 mg:*

Cellulosa microcristallina  
Povidone K-25  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

*Rivestimento compresse 5/10 mg:*

Idrossipropilcellulosa  
Talco

*Rivestimento compresse da 15 mg:*

Idrossipropilcellulosa  
Ipromellosa  
Talco  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)

*Rivestimento compresse da 20 mg:*

Idrossipropilcellulosa  
Ipromellosa  
Talco  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Lacca di alluminio giallo tramonto (E110)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Ogni confezione di inizio trattamento contiene 28 compresse rivestite con film confezionate in 4 blister di PVC+PCTFE+PVC alluminio sigillati con lacca con 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. Ogni blister da 7 compresse rivestite con film è incluso in un astuccio di cartone individuale.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TECNIMEDE – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, 2, Abrunheira

2710-089 Sintra

Portogallo

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**