**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Cognomem 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Cognomem 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg υδροχλωρικής μεμαντίνης (ισοδύναμα με

8,31 mg μεμαντίνης).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg υδροχλωρικής μεμαντίνης (ισοδύναμα με

16,62 mg μεμαντίνης).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Cognomem 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 133,00 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Cognomem 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 266,00 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Cognomem 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg που μπορούν να σπάσουν.

Λευκά έως υπόλευκα, σχήματος καψακίου επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με μήκος περίπου 11,1±0,2 mm και πλάτος περίπου 5,1±0,2 mm, με εγκοπή και στις δύο πλευρές.

Cognomem 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 20 mg που μπορούν να σπάσουν.

Λευκά έως υπόλευκα, σχήματος καψακίου επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με μήκος περίπου 13,30±0,2 mm και πλάτος περίπου 7,2±0,2 mm, με διαχωριστική γραμμή «SNAP TAB» στη μία πλευρά και εγκοπή για τη θραύση στην άλλη πλευρά.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία ασθενών με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Αlzheimer.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η αγωγή πρέπει να χορηγείται και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία

της άνοιας του Alzheimer. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει μόνο εάν υπάρχει διαθέσιμο άτομο που θα φροντίζει τον ασθενή, το οποίο θα ελέγχει τακτικά τη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος από τον ασθενή. Η διάγνωση πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Η ανοχή και η δοσολογία της μεμαντίνης πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτική βάση, κατά προτίμηση εντός τριών μηνών από την έναρξη της αγωγής. Επομένως, το κλινικό όφελος της μεμαντίνης και η ανοχή του ασθενούς στην αγωγή πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτική βάση, σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Η αγωγή συντήρησης μπορεί να συνεχιστεί για όσο διάστημα υπάρχει θεραπευτικό όφελος και ο ασθενής παρουσιάζει ανοχή στην αγωγή με μεμαντίνη.

Η διακοπή της μεμαντίνης πρέπει να εξετάζεται όταν δεν υπάρχει πλέον θεραπευτική δράση ή εάν ο ασθενής δεν ανέχεται την αγωγή.

Το Cognomem πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα και πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

*Τιτλοποίηση της δόσης*

Η μέγιστη δόση ημερησίως είναι 20 mg την ημέρα. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, η δόση συντήρησης επιτυγχάνεται με αυξανόμενη τιτλοποίηση 5 mg ανά εβδομάδα κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 εβδομάδων ως ακολούθως. Υπάρχουν διαθέσιμες άλλες περιεκτικότητες δισκίων για την αυξανόμενη τιτλοποίηση.

Εβδομάδα 1 (ημέρα 1 – 7): Ο/Η ασθενής πρέπει να λάβει μισό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg (5 mg) την ημέρα για 7 ημέρες.

Εβδομάδα 2 (ημέρα 8 – 14): Ο/Η ασθενής πρέπει να λάβει ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg την ημέρα για 7 ημέρες.

Εβδομάδα 3 (ημέρα 15 – 21): Ο/Η ασθενής πρέπει να λάβει ένα και μισό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg την ημέρα για 7 ημέρες.

Από την Εβδομάδα 4 και μετά: Ο/Η ασθενής πρέπει να λάβει δύο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg (20 mg) ή ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 20 mg την ημέρα.

*Δόση συντήρησης*

*Ενήλικες:* Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 20 mg ανά ημέρα.

*Ηλικιωμένοι:* Βάσει των κλινικών μελετών, η συνιστώμενη δόση για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είναι 20 mg την ημέρα (δύο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg μία φορά την ημέρα) όπως περιγράφεται ανωτέρω.

*Παιδιατρικός πληθυσμός:* Το Cognomem δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

*Νεφρική δυσλειτουργία:* Σε ασθενείς με ήπια δυσλειτουργία της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση

κρεατινίνης 50 – 80 ml/min δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική

δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 – 49 ml/min) η ημερήσια δόση πρέπει να είναι 10 mg την

ημέρα. Εάν είναι καλώς ανεκτά μετά από τουλάχιστον 7 ημέρες αγωγής, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τα 20 mg/ημέρα σύμφωνα με το καθιερωμένο σχήμα τιτλοποίησης. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 5 – 29 ml/min) η ημερήσια δόση πρέπει να είναι 10 mg την ημέρα.

*Ηπατική δυσλειτουργία:* Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A και Child-Pugh Β), δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της μεμαντίνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η χορήγηση του Cognomem δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

**4.3 Αντενδείξεις**

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

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

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

παράγοντες προδιάθεσης για επιληψία.

Η ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών του N-methyl-D-aspartate (NMDA) όπως η αμανταδίνη, η κεταμίνη ή η δεξτρομεθορφάνη πρέπει να αποφεύγεται. Αυτές οι ουσίες δρουν στο ίδιο σύστημα

υποδοχέων όπως και η μεμαντίνη, και επομένως ανεπιθύμητες ενέργειες [σχετιζόμενες κυρίως με το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)] ενδέχεται να είναι πιο συχνές ή πιο έντονες (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

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

Στις περισσότερες κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς που έπασχαν από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη αντιρροπούμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III – IV), ή ανεξέλεγκτη υπέρταση αποκλείσθηκαν. Ως επακόλουθο, υπάρχει μόνο περιορισμένος αριθμός δεδομένων διαθέσιμος και οι ασθενείς που πάσχουν από αυτές τις καταστάσεις πρέπει να επιτηρούνται στενά.

Τα δισκία περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Εξαιτίας των φαρμακολογικών επιδράσεων και του μηχανισμού δράσης της μεμαντίνης ενδέχεται

να παρατηρηθούν οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις:

* Ο τρόπος δράσης υποδηλώνει ότι οι επιδράσεις της L-dopa, των ντοπαμινεργικών αγωνιστών και των αντιχολινεργικών ενδέχεται να ενισχύονται από την ταυτόχρονη αγωγή με ανταγωνιστές-NMDA όπως η μεμαντίνη. Οι δράσεις των βαρβιτουρικών και των νευροληπτικών ενδέχεται να μειωθούν. Η ταυτόχρονη χορήγηση της μεμαντίνης με τους αντισπασμωδικούς παράγοντες, δαντρολένιο και βακλοφαίνη, μπορεί να τροποποιεί τη δράση τους και ενδέχεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας.
* Η ταυτόχρονη χρήση της μεμαντίνης και της αμανταδίνης πρέπει να αποφεύγεται, εξαιτίας του κινδύνου φαρμακοτοξικής ψύχωσης. Και οι δύο ουσίες είναι χημικά συγγενείς ανταγωνιστές-NMDA. Το ίδιο ενδέχεται να ισχύει και για την κεταμίνη και τη δεξτρομεθορφάνη (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Υπάρχει επίσης μία δημοσιευμένη αναφορά περιστατικού πιθανού κινδύνου επίσης για το συνδυασμό μεμαντίνης και φαινυτοΐνης.
* Άλλες δραστικές ουσίες όπως η σιμετιδίνη, η ρανιτιδίνη, η προκαϊναμίδη, η κινιδίνη, η κινίνη και η νικοτίνη που χρησιμοποιούν το ίδιο νεφρικό κατιονικό σύστημα μεταφοράς όπως η αμανταδίνη ενδέχεται επίσης να αλληλεπιδρούν πιθανώς με τη μεμαντίνη και να οδηγούν σε δυνητικό κίνδυνο αυξημένων επιπέδων στο πλάσμα.
* Ενδέχεται να υπάρξει πιθανότητα μειωμένων επιπέδων υδροχλωροθειαζίδης (HCT) στον ορό όταν η μεμαντίνη συγχορηγείται με HCT ή οποιοδήποτε συνδυασμό με HCT.
* Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά

αύξησης της διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης (INR) σε ασθενείς που ταυτόχρονα ήταν σε αγωγή με βαρφαρίνη. Αν και δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια αιτιολογική συσχέτιση, συνιστάται στενή παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης ή της INR σε ασθενείς που είναι ταυτόχρονα σε αγωγή με από του στόματος αντιπηκτικά.

Σε φαρμακοκινητικές (PK) μελέτες μίας δόσης σε νεαρούς υγιείς εθελοντές, δεν παρατηρήθηκε σχετική αλληλεπίδραση δραστικής ουσίας με δραστική ουσία της μεμαντίνης με τις

γλυμπουρίδη/μετφορμίνη ή τη δονεπεζίλη.

Σε μια κλινική μελέτη σε νεαρούς υγιείς εθελοντές, δεν παρατηρήθηκε σχετική επίδραση της

μεμαντίνης στη φαρμακοκινητική της γκαλανταμίνης.

Η μεμαντίνη δεν ανέστειλε τα CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, τη φλαβίνη που περιείχε

μονοξυγενάση, το εποξείδιο της υδρολάσης ή τη σουλφούρωση *in vitro*.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Για τη μεμαντίνη, δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση της κατά την κύηση. Μελέτες σε ζώα υποδηλώνουν κάποια πιθανότητα μείωσης της ενδομήτριας αύξησης σε επίπεδα έκθεσης, τα οποία είναι όμοια ή ελαφρώς υψηλότερα από ότι στην ανθρώπινη έκθεση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η μεμαντίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός και αν είναι απολύτως απαραίτητο.

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

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η νόσος του Alzheimer σε μέτριο έως σοβαρό βαθμό συνήθως προκαλεί μείωση της απόδοσης

στην οδήγηση και μειώνει την ικανότητα χειρισμού μηχανημάτων. Επιπλέον, το Cognomem έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και την χρήση μηχανημάτων τέτοια που οι εξωτερικοί ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται ώστε να λαμβάνουν ιδιαίτερη μέριμνα.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε κλινικές δοκιμές στην ήπια έως σοβαρή άνοια, που περιέλαβαν 1.784 ασθενείς σε αγωγή με μεμαντίνη και 1.595 ασθενείς σε αγωγή με εικονικό φάρμακο, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με τη μεμαντίνη δε διέφερε από εκείνη του εικονικού φαρμάκου· οι

ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Οι συχνότερα εμφανιζόμενες

ανεπιθύμητες ενέργειες με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στην ομάδα της μεμαντίνης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν ζάλη (6,3% έναντι 5,6%, αντίστοιχα), κεφαλαλγία (5,2%

έναντι 3,9%), δυσκοιλιότητα (4,6% έναντι 2,6% ), υπνηλία (3,4% έναντι 2,2%) και υπέρταση (4,1%

έναντι 2,8%).

Οι ακόλουθες Ανεπιθύμητες Ενέργειες που καταγράφονται στον παρακάτω Πίνακα αναφέρθηκαν

στις κλινικές μελέτες με μεμαντίνη και μετά από την εισαγωγή της στην αγορά. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Όχι συχνή | Μυκητιασικές λοιμώξεις |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Συχνή | Υπερευαισθησία στο φάρμακο |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Συχνή | Υπνηλία |
| Όχι συχνές | Σύγχυση, Ψευδαισθήσεις1 |
| Μη γνωστή | Ψυχωσικές αντιδράσεις2 |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Συχνή | Ζάλη, διαταραχή ισορροπίας |
| Όχι συχνή | Μη φυσιολογικό βάδισμα |
| Πολύ σπάνια | Σπασμοί |
| Καρδιακές διαταραχές | Όχι συχνή | Καρδιακή ανεπάρκεια |
| Αγγειακές διαταραχές | Συχνή | Υπέρταση |
| Όχι συχνές | Φλεβική θρόμβωση/θρομβοεμβολή |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Συχνή | Δύσπνοια |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Συχνή | Δυσκοιλιότητα |
| Όχι συχνή | Έμετος |
| Μη γνωστή | Παγκρεατίτιδα2 |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Συχνή | Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας αυξημένες |
|  | Μη γνωστή | Ηπατίτιδα |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Συχνή | Κεφαλαλγία |
| Όχι συχνή | Κόπωση |

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

2 Μεμονωμένα περιστατικά που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Η νόσος Alzheimer έχει σχετιστεί με την κατάθλιψη, τον αυτοκτονικό ιδεασμό και την αυτοκτονία.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά τα περιστατικά αυτά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ήταν σε αγωγή με μεμαντίνη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

**Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: http://www.eof.gr

**Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

**4.9 Υπερδοσολογία**

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

Συμπτώματα:Σχετικά μεγάλες υπερδοσολογίες (200 mg και 105 mg/ημέρα για 3 ημέρες, αντίστοιχα)

έχουν συσχετιστεί είτε μόνο με συμπτώματα κούρασης, αδυναμίας και/ή διάρροιας, είτε με απουσία

συμπτωμάτων. Στις παρακάτω περιπτώσεις υπερδοσολογίας με 140 mg ή με άγνωστη δόση οι

ασθενείς εμφάνισαν συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (σύγχυση, νύστα, υπνηλία, ίλιγγο, διέγερση, επιθετικότητα, ψευδαισθήσεις και διαταραχές της βάδισης) και/ή γαστρεντερικής προέλευσης (έμετος και διάρροια).

Στην πιο ακραία περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής επέζησε μετά από λήψη από του στόματος 2000 mg μεμαντίνης με επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (κώμα για 10 ημέρες και αργότερα

διπλωπία και διέγερση). Ο ασθενής υποβλήθηκε σε συμπτωματική αγωγή και πλασμαφαίρεση. Ο

ασθενής ανένηψε χωρίς μόνιμες συνέπειες.

Σε μια άλλη περίπτωση μεγάλης υπερδοσολογίας, ο ασθενής επίσης επέζησε και ανένηψε. Ο ασθενής είχε λάβει από του στόματος 400 mg μεμαντίνης. Ο ασθενής εμφάνισε συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως ανησυχία, ψύχωση, οπτικές ψευδαισθήσεις, μείωση της επιληπτικής ουδού, υπνηλία, λήθαργος και απώλεια συνείδησης.

Αντιμετώπιση:Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η αγωγή πρέπει να είναι συμπτωματική. Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο για τη δηλητηρίαση ή την υπερδοσολογία. Οι καθιερωμένες κλινικές διαδικασίες για την απομάκρυνση της δραστικής ουσίας, π.χ. γαστρική πλύση, φαρμακευτικός άνθρακας (διακοπή της δυνητικής εντερο-ηπατικής επανακυκλοφορίας), όξυνση των ούρων, προκληθείσα διούρηση, πρέπει να χρησιμοποιούνται όπως είναι κατάλληλο.

Σε περίπτωση σημείων και συμπτωμάτων γενικής υπερδιέγερσης του κεντρικού νευρικού

συστήματος (ΚΝΣ), θα πρέπει να εξετάζεται η προσεκτική συμπτωματική κλινική αγωγή.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ψυχοαναληπτικά, φάρμακα κατά της άνοιας, άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα κατά της άνοιας.

Kωδικός ATC: Ν06DX01.

Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία ότι η δυσλειτουργία της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης, ιδιαίτερα στους υποδοχείς-NMDA, συνεισφέρει τόσο στην έκφραση συμπτωμάτων, όσο και στην

εξέλιξη της ασθένειας σε νευροεκφυλιστική άνοια.

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

Κλινικές μελέτες:

Μία βασική μελέτη μονοθεραπείας σε πληθυσμό ασθενών που έπασχαν από μέτρια έως σοβαρή νόσο

Αlzheimer [συνολική βαθμολογία «mini mental state examination» (ΜΜSE) στην αρχική επίσκεψη από 3 – 14) περιέλαβε ένα σύνολο 252 εξωτερικών ασθενών. Η μελέτη έδειξε ευεργετικές επιδράσεις της αγωγής με μεμαντίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στους 6 μήνες [ανάλυση των παρατηρημένων περιστατικών για την «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 impairement battery» (SIB): p = 0,002].

Μια βασική μελέτη μονοθεραπείας της μεμαντίνης για την αγωγή της ήπιας έως μέτριας

νόσου Αlzheimer (συνολική βαθμολογία ΜΜSE στην αρχική επίσκεψη από 10 έως 22)

συμπεριέλαβε 403 ασθενείς. Οι ασθενείς που ήταν σε αγωγή με μεμαντίνη παρουσίασαν

στατιστικά σημαντικά καλύτερη επίδραση από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στα κύρια τελικά σημεία:

«Alzheimer’s disease assessment scale (ADAS-cog) (p = 0,003) και CIBIC-plus (p = 0,004) κατά την εβδομάδα 24 (ανάλυση LOCF – «last observation carried forward»). Σε μια άλλη μελέτη μονοθεραπείας σε ήπια έως μέτρια νόσο Αlzheimer τυχαιοποιήθηκαν στο σύνολό τους 470 ασθενείς (συνολική βαθμολογία ΜΜSE στην αρχική επίσκεψη από 11 – 23).

Στην προοπτικά καθορισμένη κύρια ανάλυση, η στατιστική σημαντικότητα δεν επιτεύχθηκε στο κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 24.

Μια μετα-ανάλυση ασθενών με μέτρια έως σοβαρή νόσο Αlzheimer (συνολική βαθμολογία ΜΜSE

< 20) από έξι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης ΙΙΙ, διάρκειας 6 μηνών

(συμπεριλαμβανομένων μελετών μονοθεραπείας και μελετών με ασθενείς σε θεραπεία με σταθερή

δόση αναστολέων της ακετυλχολινεστεράσης) έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση υπέρ της αγωγής με μεμαντίνη για την γνωστική κατάσταση, την γενική κλινική εικόνα και τη λειτουργική ικανότητα.

Στους ασθενείς στους οποίους παρατηρήθηκε ταυτόχρονη επιδείνωση όλων των τριών τομέων, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική επίδραση της μεμαντίνης στην πρόληψη της επιδείνωσης, διπλάσιοι ασθενείς σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε σχέση με τους ασθενείς σε θεραπεία με μεμαντίνη παρουσίασαν επιδείνωση και στους τρεις τομείς (21% έναντι 11%, p < 0,0001).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση:

Η μεμαντίνη έχει απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα περίπου 100%. Ο tmax είναι μεταξύ 3 και 8 ωρών. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η τροφή επηρεάζει την απορρόφηση της μεμαντίνης.

Κατανομή:

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

Βιομετασχηματισμός:

Στον άνθρωπο, το 80% περίπου του κυκλοφορούντος υλικού σχετικού με τη μεμαντίνη εμφανίζεται με τη μορφή της μητρικής ουσίας. Οι κυριότεροι μεταβολίτες στον άνθρωπο είναι η Ν-3,5- διμεθυλο-γλουδαντανη, το ισομερές μίγμα της 4- και 6- υδροξυ-μεμαντίνης και το 1-νιτρωδο-3,5-διμεθυλ-αδαμαντανιο.. Κανένας από αυτούς τους μεταβολίτες δεν παρουσιάζει δράση ανταγωνιστή-NMDA. Σε συνθήκες *in vitro* δεν ανιχνεύτηκε καταλυόμενος μεταβολισμός από το κυτόχρωμα P 450.

Σε μία μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκε από του στόματος χορηγούμενη 14C-memantine, επανακτήθηκε κατά μέσο όρο το 84% της δόσης εντός 20 ημερών, με περισσότερο από το 99% να απεκκρίνεται μέσω της νεφρικής οδού.

Αποβολή:

Η μεμαντίνη αποβάλλεται κατά τρόπο μονοεκθετικό με τελικό t½ από 60 έως 100 ώρες. Σε εθελοντές με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η ολική κάθαρση (Cltot) ανέρχεται στα 170 ml/min/1,73 m2 και μέρος της ολικής νεφρικής κάθαρσης επιτυγχάνεται με σωληναριακή έκκριση.

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

Γραμμικότητα:

Οι μελέτες με εθελοντές έδειξαν γραμμική φαρμακοκινητική εντός του εύρους δοσολογίας 10 έως 40 mg.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις:

Με δόση μεμαντίνης 20 mg την ημέρα τα επίπεδα του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF) ταιριάζουν με την τιμή-ki (ki = σταθερά αναστολής) της μεμαντίνης, η οποία είναι 0,5 μmol στο μετωπιαίο φλοιό του ανθρώπινου εγκεφάλου.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε βραχυχρόνιες μελέτες με αρουραίους, η μεμαντίνη όπως και άλλοι ανταγωνιστές-NMDA

προκάλεσαν σχηματισμό κενοτοπίων και νέκρωση των νευρώνων (αλλοιώσεις Olney) μόνο μετά από

λήψη δόσεων που οδήγησαν σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό. Προηγήθηκε αταξία και άλλα προκλινικά σημεία πριν από το σχηματισμό κενοτοπίων και τη νέκρωση. Καθώς οι επιδράσεις αυτές δεν παρατηρήθηκαν σε μακροχρόνιες μελέτες ούτε τρωκτικών, ούτε μη-τρωκτικών, η κλινική σχέση αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Παρατηρήθηκαν αντιφατικές οφθαλμικές αλλοιώσεις σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων

δόσεων σε τρωκτικά και σκύλους, αλλά όχι σε πιθήκους. Οι ειδικές οφθαλμοσκοπικές εξετάσεις των

κλινικών μελετών με τη μεμαντίνη δεν αποκάλυψαν καμία οφθαλμική αλλοίωση.

Σε τρωκτικά παρατηρήθηκε φωσφολιπίδωση σε μακροφάγα των πνευμόνων εξαιτίας της συσσώρευσης της μεμαντίνης στα λυσοσώματα. Αυτή η δράση είναι γνωστή από άλλες δραστικές ουσίες με κατιονικές αμφιφιλικές ιδιότητες. Υπάρχει πιθανή σχέση μεταξύ αυτής της συσσώρευσης και του σχηματισμού κενοτοπίων που παρατηρήθηκε στους πνεύμονες. Αυτή η δράση παρατηρήθηκε μόνο σε υψηλές δόσεις στα τρωκτικά. Η κλινική σχέση αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Δεν παρατηρήθηκε γονοτοξικότητα μετά τη δοκιμή της μεμαντίνης στις καθιερωμένες αναλύσεις. Δεν υπήρχε κανένα στοιχείο καρκινογένεσης σε ισόβιες μελέτες ποντικών και αρουραίων. Η μεμαντίνη δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια, ακόμα και σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα και δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες της μεμαντίνης στη γονιμότητα. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μείωση της αύξησης του εμβρύου σε επίπεδα έκθεσης, τα οποία είναι όμοια ή ελαφρώς υψηλότερα από το επίπεδο έκθεσης στον άνθρωπο.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική,

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική,

Πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο,

Τάλκης,

Μαγνήσιο στεατικό.

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη (Ε464)

Τιτανίου διοξείδιο (Ε171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (E1521)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Cognomem 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κυψέλη από PVC/αλουμίνιο που περιέχει 14, 28, 30, 42, 45, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 και 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Cognomem 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κυψέλη από PVC/αλουμίνιο που περιέχει 14, 28, 30, 42, 45, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 και 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**sanofi-aventis AEBE**

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α

176 74 Καλλιθέα – Αθήνα

Τηλ.: +30 210 90 01 600

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**