

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Marixino 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Marixino 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Marixino 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg υδροχλωρικής μεμαντίνης που ισοδυναμούν με 8,31 mg μεμαντίνης.

Marixino 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg υδροχλωρικής μεμαντίνης που ισοδυναμούν με 16,62 mg μεμαντίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: λακτόζη μονοϋδρική

*Marixino 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 51,45 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

*Marixino 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 102,90 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Marixino 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με εγκοπή στη μία πλευρά (μήκος δισκίου: 12,2-12,9 mm, πάχος: 3,5-4,5 mm). Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

Marixino 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (μήκος δισκίου: 15,7-16,4 mm, πάχος: 4,7-5,7 mm).

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή νόσο Alzheimer.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Η θεραπευτική αγωγή πρέπει να ξεκινά μόνο όταν υπάρχει διαθέσιμο άτομο που φροντίζει τον ασθενή και που θα ελέγχει τακτικά τη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος από τον ασθενή. Η διάγνωση πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες. Η ανεκτικότητα και η δοσολογία της μεμαντίνης πρέπει να επανελέγχεται σε τακτά χρονικά διαστήματα, κατά προτίμηση εντός τριών μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Στη συνέχεια, το κλινικό όφελος της μεμαντίνης και η ανεκτικότητα του ασθενή στη θεραπεία πρέπει να επανελέγχονται σε τακτά χρονικά διαστήματα σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές οδηγίες. Η θεραπεία συντήρησης μπορεί να συνεχιστεί για όσο διάστημα υπάρχει θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή και για όσο διάστημα ο ασθενής παρουσιάζει ανεκτικότητα στη θεραπεία με μεμαντίνη. Η διακοπή της μεμαντίνης πρέπει να εξετάζεται όταν δεν υπάρχουν πλέον στοιχεία θεραπευτικής δράσης ή εάν ο ασθενής δεν παρουσιάζει ανεκτικότητα στη θεραπεία.

#### *Ενήλικες*

##### Τιτλοποίηση δόσης

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

##### Εβδομάδα 1 (ημέρα 1-7)

Ο/Η ασθενής πρέπει να λαμβάνει μισό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg (5 mg) την ημέρα για 7 ημέρες.

##### Εβδομάδα 2 (ημέρα 8-14)

Ο/Η ασθενής πρέπει να λαμβάνει ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg (10 mg) την ημέρα για 7 ημέρες.

##### Εβδομάδα 3 (ημέρα 15-21)

Ο/Η ασθενής πρέπει να λαμβάνει ένα και μισό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg (15 mg) την ημέρα για 7 ημέρες.

##### Από την Εβδομάδα 4 και μετά:

Ο/Η ασθενής πρέπει να λαμβάνει δύο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 10 mg (20 mg) ή ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 20 mg την ημέρα.

##### Δόση συντήρησης

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 20 mg την ημέρα.

#### *Ηλικιωμένοι*

Με βάση τις κλινικές μελέτες, η συνιστώμενη δόση για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είναι 20 mg ημερησίως (δύο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 10 mg ή ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 20 mg μία φορά την ημέρα) όπως περιγράφεται ανωτέρω.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (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 ημερησίως. Εάν εμφανίζουν καλή ανοχή μετά από τουλάχιστον 7 ημέρες θεραπείας, 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 B), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της μεμαντίνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η χορήγηση του Marixino δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

## Τρόπος χορήγησης

Το Marixίno πρέπει να χορηγείται από στόματος μια φορά την ημέρα και πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

### **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 ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για επιληψία.

Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών N-μεθυλο-D-ασπαρτικού οξέος (NMDA) όπως η αμανταδίνη, η κεταμίνη ή η δεξτρομεθορφάνη. Αυτές οι ουσίες ενεργούν στο ίδιο σύστημα υποδοχέων όπως και η μεμαντίνη, και επομένως οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (σχετιζόμενες κυρίως με το κεντρικό νευρικό σύστημα) ενδέχεται να είναι πιο συχνές ή πιο έντονες (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Μερικοί παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν το pH των ούρων (βλ. παράγραφο 5.2 'Αποβολή') πιθανόν να απαιτούν προσεκτική παρακολούθηση του ασθενή. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν δραστικές αλλαγές της διατροφής, π.χ. από διατροφή με βάση το κρέας σε διατροφή με βάση τα λαχανικά, ή μαζική πρόσληψη ρυθμιστικών διαλυμάτων γαστρικής ουδετεροποίησης. Επίσης, το pH των ούρων μπορεί να αυξάνει εξαιτίας περιπτώσεων οξέωσης του νεφρικού σωληναρίου (RTA) ή σοβαρών μολύνσεων της ουροποιητικής οδού από το βακτήριο *Proteus*.

Στις περισσότερες κλινικές δοκιμές, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη-αντιρροπούμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III-IV), ή ανεξέλεγκτη υπέρταση. Ως συνέπεια αυτού, υπάρχει μόνο περιορισμένος αριθμός διαθέσιμων δεδομένων και πρέπει οι ασθενείς με αυτές τις καταστάσεις να παρακολουθούνται στενά.

#### **Λακτόζη**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **Νάτριο**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **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-ντόπα, των ντοπαμινεργικών αγωνιστών, και των αντιχολινεργικών μπορεί να ενισχύονται με ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή με ανταγωνιστές-NMDA όπως η μεμαντίνη. Η δράση των βαρβιτουρικών και των νευροληπτικών ενδέχεται να είναι μειωμένη. Η ταυτόχρονη χορήγηση της μεμαντίνης με τους αντισπασμωδικούς παράγοντες, δαντρολένιο ή βακλοφαίνη, μπορεί να τροποποιεί τη δράση τους και πιθανόν να απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
- Η ταυτόχρονη χρήση μεμαντίνης και αμανταδίνης πρέπει να αποφεύγεται, εξαιτίας του κινδύνου φαρμακοτοξικής ψύχωσης. Και τα δύο σκευάσματα είναι χημικώς συγγενείς ανταγωνιστές-NMDA. Το ίδιο μπορεί να ισχύει και για την κεταμίνη και την δεξτρομεθορφάνη

- (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Υπάρχει επίσης μία δημοσιευμένη αναφορά περιστατικού σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο από τον συνδυασμό μεμαντίνης και φαινυτοΐνης.
- Υπάρχει επίσης η πιθανότητα και άλλες δραστικές ουσίες όπως η σιμετιδίνη, η ρανιτιδίνη, η προκαϊναμίδη, η κινιδίνη, η κινίνη και η νικοτίνη οι οποίες χρησιμοποιούν το ίδιο νεφρικό κατιονικό σύστημα μεταφοράς όπως και η αμανταδίνη να αλληλεπιδρούν με τη μεμαντίνη και να οδηγούν σε ενδεχόμενο κίνδυνο αυξημένων επιπέδων στο πλάσμα.
  - Μπορεί να υπάρξει πιθανότητα μειωμένων επιπέδων υδροχλωροθειαζιδής (HCT) στον ορό όταν η μεμαντίνη συγχωρηγείται με HCT ή οποιοδήποτε συνδυασμό με HCT.
  - Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν καταγραφεί μεμονωμένα περιστατικά αύξησης της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) σε ασθενείς που ταυτόχρονα λάμβαναν θεραπεία με βαρφαρίνη. Παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια αιτιολογική συσχέτιση, συνιστάται στενός έλεγχος του χρόνου προθρομβίνης ή της INR σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με χορηγούμενα από τους στόματος αντιπηκτικά.

Σε φαρμακοκινητικές (ΦΚ) μελέτες μιας δόσης σε υγιή νεαρά άτομα, δεν παρατηρήθηκε σχετική αλληλεπίδραση δραστικής ουσίας με δραστική ουσία της μεμαντίνης με τις γλυμπουρίδη/μετφορμίνη ή δονεπεξίλη.

Σε μια κλινική μελέτη σε υγιή νεαρά άτομα, δεν παρατηρήθηκε σχετική επίδραση της μεμαντίνης στη φαρμακοκινητική της γκαλανταμίνης.

Η μεμαντίνη δεν ανέστειλε τα CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, την μονοξυγενάση που περιέχει φλαβίνη, το εποξειδίο υδρολάσης ή τη σουλφούρωση *in vitro*.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μεμαντίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν μια ενδεχόμενη μείωση της ενδομήτριας ανάπτυξης σε επίπεδα έκθεσης, τα οποία είναι όμοια ή ελαφρώς υψηλότερα από αυτά που επιτυγχάνονται κατά την ανθρώπινη έκθεση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η μεμαντίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

##### Θηλασμός

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

##### Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις της μεμαντίνης στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η μέτρια έως σοβαρή νόσος Alzheimer συνήθως επηρεάζει αρνητικά την απόδοση στην οδήγηση και την ικανότητα χειρισμού μηχανημάτων. Επιπλέον, το Magixino έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων έτσι ώστε οι εξωτερικοί ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται να λαμβάνουν ιδιαίτερη μέριμνα.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές δοκιμές στη μέτρια έως σοβαρή άνοια, στις οποίες έλαβαν μέρος 1.784 ασθενείς σε θεραπεία με μεμαντίνη και 1.595 ασθενείς σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων με τη μεμαντίνη δεν διέφερε από εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν συνήθως ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στην ομάδα της μεμαντίνης σε σχέση με την 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 %).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις οι οποίες καταγράφονται στον παρακάτω πίνακα συλλέχθηκαν από κλινικές μελέτες με μεμαντίνη και μετά από την κυκλοφορία της στην αγορά.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν κατηγοριοποιηθεί σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος, χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ/ ΟΡΓΑΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	Μυκητιασικές λοιμώξεις
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Υπερευαισθησία σε φάρμακο
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Υπνηλία
	Όχι συχνές	Σύγχυση
	Όχι συχνές	Ψευδαισθήσεις <sup>1</sup>
	Μη γνωστές	Ψυχωσικές αντιδράσεις <sup>2</sup>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη
	Συχνές	Διαταραχές ισορροπίας
	Όχι συχνές	Βάδισμα μη φυσιολογικό
	Πολύ σπάνιες	Επιληπτικές κρίσεις
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση
	Όχι συχνές	Φλεβική θρόμβωση/θρομβοεμβολή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Δυσκοιλιότητα
	Όχι συχνές	Έμετος
	Μη γνωστές	Παγκρεατίτιδα <sup>2</sup>
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Αυξημένες τιμές σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
	Μη γνωστές	Ηπατίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις	Συχνές	Κεφαλαλγία

της οδού χορήγησης	Όχι συχνές	Κόπωση
--------------------	------------	--------

<sup>1</sup> Οι ψευδαισθήσεις παρατηρήθηκαν κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή νόσο Alzheimer.

<sup>2</sup> Μεμονωμένα περιστατικά τα οποία καταγράφηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Η νόσος Alzheimer έχει συσχετιστεί με κατάθλιψη, αυτοκτονικό ιδεασμό και αυτοκτονία. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος τέτοιες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μεμαντίνη.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

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

#### Συμπτώματα

Σχετικά μεγάλες υπερδοσολογίες (200 mg και 105 mg/ημέρα για 3 ημέρες, αντίστοιχα) έχουν συνδεθεί είτε μόνο με συμπτώματα κούρασης, αδυναμίας και/ή διάρροιας είτε με απουσία συμπτωμάτων. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας κάτω από 140 mg ή με άγνωστη δόση οι ασθενείς εμφάνισαν συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (σύγχυση, νύστα, υπνηλία, ίλιγγο, διέγερση, επιθετικότητα, ψευδαισθήσεις, και διαταραχές βιάδισης) και/ή από το γαστρεντερικό (έμετος και διάρροια).

Στην πιο ακραία περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής επέζησε μετά από συνολική λήψη 2000 mg μεμαντίνης από στόματος με επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (κώμα για 10 ημέρες, και αργότερα διπλωπία και διέγερση). Ο ασθενής υποβλήθηκε σε συμπτωματική θεραπεία και πλασμαφαίρεση. Ο ασθενής ανένηψε χωρίς μόνιμες συνέπειες.

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

#### Θεραπεία

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, η θεραπεία 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 ενδεχόμενης εντερο-ηπατικής επανακυκλοφορίας), όξυνση των ούρων, υποχρεωτική διούρηση πρέπει να χρησιμοποιούνται αναλόγως.

Σε περίπτωση που υπάρχουν σημεία και συμπτώματα γενικής υπερδιέγερσης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), πρέπει να εξετάζεται η εφαρμογή προσεκτικής συμπτωματικής κλινικής θεραπείας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοαναληπτικά, άλλα φάρμακα κατά της άνοιας, κωδικός ATC: N06DX01.

Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία ότι η δυσλειτουργία της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης, ιδιαίτερα στους υποδοχείς-NMDA, συνεισφέρει τόσο στην έκφραση συμπτωμάτων όσο και στην εξέλιξη της νόσου στην περίπτωση της νευροεκφυλιστικής άνοιας.

Η μεμαντίνη είναι ένας εξαρτώμενος από την τάση, μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής του υποδοχέα-NMDA μέτριας συγγένειας. Ρυθμίζει τη δράση των παθολογικώς αυξημένων τονικών επιπέδων γλουταμινικού που μπορούν να οδηγήσουν σε νευρωνική δυσλειτουργία.

### Κλινικές μελέτες

Σε μια βασική μελέτη μονοθεραπείας σε πληθυσμό ασθενών που έπασχαν από μέτρια έως σοβαρή νόσο Alzheimer (συνολική βαθμολογία στην Εξέταση Ελάχιστης Νοητικής Κατάστασης MMSE, κατά την έναρξη της θεραπείας από 3 - 14) συμπεριλήφθηκαν συνολικά 252 εξωτερικοί ασθενείς. Η μελέτη έδειξε ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας με μεμαντίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στους 6 μήνες (ανάλυση περιπτώσεων υπό παρατήρηση για την άποψη του κλινικού γιατρού βάσει συνέντευξης για την εντύπωση αλλαγής (CIBIC-plus):  $p = 0,025$ , συνεργατική μελέτη της νόσου Alzheimer – δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (ADCS-ADLsev):  $p = 0,003$ , κλίμακα severe impairment battery (SIB):  $p = 0,002$ ).

Σε μια βασική μελέτη μονοθεραπείας με μεμαντίνη σε ασθενείς που έπασχαν από ήπια έως μέτρια νόσο Alzheimer (συνολική βαθμολογία MMSE κατά την έναρξη της θεραπείας από 10 έως 22) συμπεριλήφθηκαν 403 ασθενείς. Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με μεμαντίνη παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στα κύρια καταληκτικά σημεία: κλίμακα Αξιολόγησης της νόσου Alzheimer (ADAS-cog) ( $p = 0,003$ ) και CIBIC-plus ( $p = 0,004$ ) κατά την εβδομάδα 24 (ανάλυση τελευταίας παρατήρησης που προωθήθηκε (LOCF)). Σε μια άλλη μελέτη μονοθεραπείας σε ήπια έως μέτρια νόσο Alzheimer τυχαιοποιήθηκαν στο σύνολό τους 470 ασθενείς (συνολική βαθμολογία MMSE κατά την έναρξη της θεραπείας 11 - 23). Στην προοπτικώς καθορισμένη πρώτη ανάλυση δεν επιτεύχθηκε στατιστική σημαντικότητα στο κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 24.

Μια μετανάλυση ασθενών με μέτρια έως σοβαρή νόσο Alzheimer (συνολική βαθμολογία MMSE < 20) από έξι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, διάρκειας 6 μηνών (συμπεριλαμβανομένων μελετών μονοθεραπείας και μελετών με ασθενείς σε θεραπεία με σταθερή δόση αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης) έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της θεραπείας με μεμαντίνη για τη γνωστική κατάσταση, τη γενική κλινική εικόνα, και την λειτουργική ικανότητα. Στους ασθενείς στους οποίους παρατηρήθηκε ταυτόχρονη επιδείνωση όλων των ανωτέρω τριών παραμέτρων, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική επίδραση της μεμαντίνης στην πρόληψη της επιδείνωσης, καθώς διπλάσιοι ασθενείς σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε σχέση με τους ασθενείς σε θεραπεία με μεμαντίνη παρουσίασαν επιδείνωση και στις τρεις παραμέτρους (21 % έναντι 11 %,  $p < 0,0001$ ).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

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

### Κατανομή

Οι ημερήσιες δόσεις 20 mg οδηγούν σε συγκεντρώσεις μεμαντίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση 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 εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF)/ορού υπολογίστηκε στο 0,52. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 10 l/kg. Το 45 % περίπου της μεμαντίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες πλάσματος.

### Βιομετασχηματισμός

Στον άνθρωπο, το 80 % περίπου του κυκλοφορούντος υλικού σχετικού με τη μεμαντίνη εμφανίζεται με τη μορφή του γονικού σκευάσματος. Οι κυριότεροι ανθράπωνι μεταβολίτες είναι το N-3,5-dimethyl-gludantan, το ισομερές μίγμα της 4- και 6-υδροξυ-μεμαντίνης και το 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantane. Κανένας από αυτούς τους μεταβολίτες δεν παρουσιάζει δραστηριότητα ανταγωνιστή-NMDA. Σε συνθήκες *in vitro* δεν ανιχνεύτηκε μεταβολισμός καταλυόμενος από το κυτόχρωμα P 450.

Σε μία μελέτη όπου χορηγήθηκε <sup>14</sup>C-μεμαντίνη από του στόματος, ανακτήθηκε το 84 % κατά μέσο όρο της δόσης εντός 20 ημερών, με περισσότερο από το 99 % να απεκκρίνεται από τους νεφρούς.

### Αποβολή

Η μεμαντίνη αποβάλλεται κατά τρόπο μονοεκθετικό με τελικό t<sub>1/2</sub> από 60 έως 100 ώρες. Σε εθελοντές με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η ολική κάθαρση (Cl<sub>tot</sub>) ανέρχεται στα 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 μπορεί να μειωθεί κατά ένα παράγοντα από 7 έως 9 (βλ. παράγραφο 4.4). Η αλκαλοποίηση των ούρων μπορεί να είναι αποτέλεσμα δραστικών αλλαγών στη διατροφή, π.χ. από διατροφή με βάση το κρέας σε διατροφή με βάση τα λαχανικά, ή εξαιτίας μαζικής πρόσληψης ρυθμιστικών διαλυμάτων γαστρικής ουδετεροποίησης.

### Γραμμικότητα

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

### Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

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

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε βραχυχρόνιες μελέτες σε αρουραίους, η μεμαντίνη όπως και άλλοι ανταγωνιστές-NMDA προκάλεσαν κενοτοπιώδη κατάσταση και νέκρωση των νευρώνων (αλλοίωση Olney) μόνο μετά από χορήγηση δόσεων που οδηγούν σε πολύ υψηλά μέγιστα συγκέντρωσης στον ορό. Προηγήθηκε αταξία και άλλα προκλινικά συμπτώματα πριν από την κενοτοπιώδη κατάσταση και τη νέκρωση. Καθώς οι δράσεις αυτές δεν παρατηρήθηκαν σε μακροχρόνιες μελέτες σε τρωκτικά ούτε σε μη-τρωκτικά, η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Παρατηρήθηκαν χωρίς συνέπειες οφθαλμικές αλλοιώσεις σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε τρωκτικά και σκύλους, αλλά όχι σε πιθήκους. Οι ειδικές οφθαλμοσκοπικές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες με τη μεμαντίνη δεν αποκάλυψαν καμία οφθαλμική αλλοίωση.

Σε τρωκτικά παρατηρήθηκε φωσφολιπίδωση σε πνευμονικά μακροφάγα εξαιτίας της συσσώρευσης της μεμαντίνης στα λυσοσωμάτια. Αυτή η δράση είναι γνωστή από άλλες δραστικές ουσίες με κατιονικές αμφιφιλικές ιδιότητες. Υπάρχει ενδεχόμενη σχέση μεταξύ αυτής της συσσώρευσης και της κενοτοπιώδους κατάστασης που παρατηρήθηκε στους πνεύμονες. Αυτή η δράση παρατηρήθηκε μόνο στα τρωκτικά σε υψηλές δόσεις. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή.

Δεν παρατηρήθηκε γονοτοξικότητα μετά τον έλεγχο της μεμαντίνης σε καθιερωμένες αναλύσεις. Δεν υπήρξε κανένα στοιχείο καρκινογόνου δράσης σε ισόβιες μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους. Η μεμαντίνη δεν παρουσίασε τερατογόνο δράση σε αρουραίους και κουνέλια, ακόμη και σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα, και δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες της μεμαντίνης στη γονιμότητα. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μείωση της ανάπτυξης του εμβρύου σε επίπεδα έκθεσης, τα οποία είναι παρόμοια ή ελαφρώς υψηλότερα από το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)  
Άνυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου  
Τάλκης (E553b)  
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

#### Επικάλυψη δισκίου

Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1)  
Νάτριο λαουρυλοθειικό  
Πολυσορβικό 80  
Τάλκης (E553b)  
Τριακετίνη  
Σιμεθικόνη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασίες κυψέλης (φύλλο PVC/PVDC-Αλουμίνιο): 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100 και 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε χάρτινο κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### Marixino 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/001  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/002  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/003  
42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/004  
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/005  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/006  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/007  
70 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/008  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/009  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/010  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/011  
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/012  
112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/013

### Marixino 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/014  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/015  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/016  
42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/017  
50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/018  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/019  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/020  
70 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/021  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/022  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/023  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/024  
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/025  
112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/13/820/026

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29 Απριλίου 2013  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Ιανουαρίου 2018

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

06 Δεκεμβρίου 2021

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.