

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Ebixa 10 mg comprimidos con cubierta pelicular.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de clorhidrato de memantina (equivalente a 8,31 mg de memantina).
Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos con cubierta pelicular.

Los comprimidos con cubierta pelicular son de color blanco a marfil, alargados, fusiformes y biconvexos con una única línea de rotura en ambos lados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderadamente grave a grave.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El tratamiento se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que monitorice regularmente la toma del fármaco por parte del paciente. Se debe realizar el diagnóstico siguiendo las directrices actuales.

Adultos: La dosis diaria máxima es de 20 mg al día. Con el objeto de disminuir el riesgo de sufrir efectos adversos, la dosis de mantenimiento se consigue aumentando 5 mg por semana durante las 3 primeras semanas de la siguiente forma: El tratamiento debe comenzarse con 5 mg diarios (la mitad de un comprimido por la mañana) durante la primera semana. En la segunda semana se recomienda 10 mg al día (la mitad de un comprimido, dos veces al día) y en la tercera semana se recomiendan 15 mg al día (un comprimido por la mañana y la mitad de un comprimido por la tarde). A partir de la cuarta semana, se puede continuar con el tratamiento a la dosis de mantenimiento recomendada de 20 mg al día (un comprimido dos veces al día).

Los comprimidos se pueden administrar con o sin alimentos.

Ancianos: Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día (10 mg dos veces al día), tal como se describe anteriormente.

Niños y adolescentes menores de 18 años: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de memantina en niños y adolescentes.

Insuficiencia renal: En pacientes con función renal normal a débilmente afectada (niveles de creatinina sérica de hasta 130 $\mu\text{mol/l}$), no es necesario disminuir la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 40 - 60 ml/min/1,73 m^2), la dosis diaria se debe reducir a 10 mg al día. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave (véanse las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática: No se dispone de datos del uso de memantina en pacientes con insuficiencia hepática (véase la sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 9 ml/min/1,73 m²), al no disponerse de datos (véase la sección 4.2).

Basándose en consideraciones farmacológicas y en casos clínicos aislados, se recomienda precaución en pacientes que sufran de epilepsia.

Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan en el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente relacionadas con el SNC) pueden ser más frecuentes o más intensas (véase también la sección 4.5).

Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario (véase la sección 5.2 “Eliminación”) pueden requerir un control riguroso del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH de la orina puede elevarse en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con historia de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) e hipertensión no controlada. Debido a esto, sólo se dispone de datos limitados y se debe supervisar atentamente a los pacientes con estas características.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de memantina, pueden producirse las siguientes interacciones:

- El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar por el tratamiento concomitante con antagonistas de NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolepticos. La administración concomitante de memantina y agentes antiespasmódicos, como el dantroleno o el baclofeno, puede modificar sus efectos y hacer necesario un ajuste de la dosis.
- Se debe evitar el uso concomitante de memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas de NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano (véase también la sección 4.4). Hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.
- Otros fármacos, como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantidina, podrían también interactuar con memantina y producir un riesgo potencial de niveles plasmáticos aumentados.
- Existe la posibilidad de reducción de la excreción de hidroclorotiazida (HCT) cuando se coadministra memantina con HCT o cualquier combinación con HCT.

Memantina no inhibió CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa y la sulfación *in vitro*.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre la utilización de memantina durante el embarazo. Estudios con animales indican un riesgo potencial de disminución del crecimiento intrauterino a niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición en humanos (véase la sección 5.3). El riesgo potencial para humanos es desconocido. Memantina no se debe utilizar durante el embarazo excepto que sea considerado estrictamente necesario.

Lactancia: Se desconoce si memantina se excreta por la leche materna pero, teniendo en cuenta la lipofilicidad del principio activo, es probable que así sea. Las mujeres que tomen memantina deben suspender la lactancia materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer de moderadamente grave a grave afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Más aún, memantina puede alterar la capacidad de reacción de tal forma que se debe advertir a los pacientes ambulatorios de que tomen precauciones especiales cuando conduzcan un vehículo o manejen maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia moderadamente grave a grave, la incidencia global de efectos adversos no difirió del tratamiento con placebo y los efectos adversos fueron normalmente leves a moderados en gravedad.

La tabla siguiente muestra una visión general de los efectos adversos (independientemente de la relación causal) más frecuentes (> 4% para memantina) que se observaron en la población del ensayo de pacientes con demencia moderadamente grave a grave.

<i>Término preferido (WHO ART)</i>	<i>Memantina n=299</i>	<i>Placebo n=288</i>
<i>Agitación</i>	<i>27 (9,0%)</i>	<i>50 (17,4%)</i>
<i>Daño producido</i>	<i>20 (6,7%)</i>	<i>20 (6,9%)</i>
<i>Incontinencia urinaria</i>	<i>17 (5,7%)</i>	<i>21 (7,3%)</i>
<i>Diarrea</i>	<i>16 (5,4%)</i>	<i>14 (4,9%)</i>
<i>Insomnio</i>	<i>16 (5,4%)</i>	<i>14 (4,9%)</i>
<i>Vértigo</i>	<i>15 (5,0%)</i>	<i>8 (2,8%)</i>
<i>Dolor de cabeza</i>	<i>15 (5,0%)</i>	<i>9 (3,1%)</i>
<i>Alucinación</i>	<i>15 (5,0%)</i>	<i>6 (2,1%)</i>
<i>Caída</i>	<i>14 (4,7%)</i>	<i>14 (4,9%)</i>
<i>Estreñimiento</i>	<i>12 (4,0%)</i>	<i>13 (4,5%)</i>
<i>Tos</i>	<i>12 (4,0%)</i>	<i>17 (5,9%)</i>

Las reacciones adversas frecuentes (1 - 10% y más frecuentes que con placebo) para memantina y placebo fueron, respectivamente: alucinaciones (2,0 frente a 0,7%), confusión (1,3 frente a 0,3%), vértigo (1,7 frente a 1,0%), dolor de cabeza (1,7 frente a 1,4%) y fatiga (1,0 frente a 0,3%).

Las reacciones adversas poco frecuentes (0,1 - 1% y más frecuentes que con placebo) fueron ansiedad, hipertensión (aumento del tono muscular), vómitos, cistitis y aumento de la libido.

4.9 Sobredosis

En un caso de intento de suicidio por sobredosis, el paciente sobrevivió a la ingesta oral de hasta 400 mg de memantina sufriendo efectos sobre el sistema nervioso central (como agitación, psicosis, alucinaciones visuales, proconvulsibilidad, somnolencia, estupor e inconsciencia) que se resolvieron sin secuelas permanentes.

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos anti-demencia, código ATC: N06DX01.

Existe una evidencia cada vez más clara de que el mal funcionamiento de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular en los receptores NMDA, contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la enfermedad hacia demencia neurodegenerativa.

Memantina es un antagonista de receptores NMDA no competitivo, de afinidad moderada y voltaje dependiente. Bloquea los efectos de los niveles tónicos de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal.

Estudios clínicos: Un estudio clínico realizado en una población de pacientes que sufren enfermedad de Alzheimer de moderadamente grave a grave (puntuación total MMSE al inicio del estudio 3 - 14) mostró efectos beneficiosos del tratamiento con memantina en comparación con el placebo en un periodo de tratamiento de 6 meses.

Se incluyeron un total de 252 pacientes ambulatorios (33% hombres, 67% mujeres, edad media 76 años) en este estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. La dosis utilizada fue de 10 mg de memantina dos veces al día. Las variables primarias utilizadas fueron la valoración del dominio global (utilizando el *Clinicians Interview-Based Impression of Change (CIBIC-Plus)*) y el dominio funcional (utilizando el *Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADLsev)*). El nivel de cognición se evaluó como una variable secundaria con la escala *Severe Impairment Battery (SIB)*. Los resultados en estos dominios fueron favorables para memantina frente al placebo (análisis de casos observados para CIBIC-Plus: $p=0,025$; ADCS-ADLsev: $p=0,003$; SIB: $p=0,002$).

Tras 6 meses, la tasa de respondedores (respuesta definida prospectivamente como estabilización o mejora en dos dominios independientes) fue del 29% para el grupo que recibió memantina frente al 10% del grupo que recibió placebo ($p=0,0004$). Con un triple criterio de respondedores (respuesta definida como estabilización o mejora en los 3 dominios completos: dominio cognitivo, funcional y global), hubo un 11% de pacientes tratados con memantina que respondieron frente a un 6% de los tratados con placebo ($p=0,17$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. La t_{max} está entre 3 y 8 horas. No hay indicios de la influencia de alimentos en la absorción de memantina.

Linealidad: Los estudios en voluntarios han demostrado una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis de 10 a 40 mg.

Distribución: Las dosis diarias de 20 mg producen concentraciones plasmáticas constantes de memantina que oscilan entre 70 y 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol) con importantes variaciones interindividuales. Cuando se administraron dosis diarias de 5 a 30 mg, se obtuvo un índice medio LCR/suero de 0,52. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 l/kg. Alrededor del 45% de memantina se encuentra unida a proteínas plasmáticas.

Biotransformación: En el hombre, aproximadamente el 80% del material circulante relacionado con memantina está presente como compuesto original. Los principales metabolitos en humanos son N-3,5-dimetil-gludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi-memantina y 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Ninguno de estos metabolitos muestra actividad antagonista NMDA. No se ha detectado *in vitro* ningún metabolismo catalizado por citocromo P 450.

En un estudio con 14 C-memantina administrado vía oral, se recuperó una media del 84% de la dosis dentro de los 20 días, excretándose más del 99% por vía renal.

Eliminación: Memantina se elimina de manera monoexponencial con un $t_{1/2}$ terminal de 60 a 100 horas. En voluntarios con función renal normal, el aclaramiento total (Cl_{tot}) asciende a 170 ml/min/1,73 m² y parte del aclaramiento total renal se logra por secreción tubular.

La función renal también incluye la reabsorción tubular, probablemente mediada por proteínas transportadoras de cationes. El índice de eliminación renal de memantina bajo condiciones de orina alcalina puede reducirse en un factor entre 7 y 9 (véase la sección 4.4). La alcalinización de la orina se puede producir por cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o por una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes.

Población de pacientes específica: En voluntarios ancianos con función renal normal y reducida (aclaramiento de creatinina de 50 - 100 ml/min/1,73 m²), se observó una correlación significativa entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento renal total de memantina (véase la sección 4.2).

No se ha estudiado el efecto de los trastornos hepáticos en la farmacocinética de memantina. Como memantina sólo se metaboliza en una proporción menor y en metabolitos sin actividad antagonista NMDA, no se prevén cambios clínicos relevantes en la farmacocinética de los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Relación farmacocinética/farmacodinámica: A una dosis de memantina de 20 mg al día los niveles en líquido cefalorraquídeo (LCR) concuerdan con el valor k_i (k_i = constante de inhibición) de memantina, que es de 0,5 μ mol en la corteza frontal humana.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios a corto plazo en ratas, memantina al igual que otros antagonistas de NMDA indujo vacuolización neuronal y necrosis (lesiones de Olney) únicamente tras dosis que producían picos muy altos de concentraciones séricas. La ataxia y otros signos preclínicos precedieron a la vacuolización y a la necrosis. Como estos efectos no se observaron en roedores ni en no roedores en estudios a largo plazo, se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Cambios oculares se observaron en estudios de toxicidad de dosis repetidas en roedores y perros, pero no en monos. Los exámenes específicos oftalmoscópicos realizados en estudios clínicos con memantina no revelaron cambios oculares.

En roedores se observó fosfolipidosis en macrófagos pulmonares debido a la acumulación de memantina en lisosomas. Este efecto se ha observado en otros fármacos con propiedades anfífilicas catiónicas. Existe una posible relación entre esta acumulación y la vacuolización observada en los pulmones. Este efecto se observó solamente en roedores a dosis altas. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

No se observó genotoxicidad tras probar memantina en ensayos estándar. No hubo evidencias de carcinogenicidad en los estudios en ratones y ratas hasta su muerte. Memantina no resultó teratogénica en ratas ni en conejos, incluso a dosis tóxicas para la madre y no se observó ningún efecto adverso de memantina sobre la fertilidad. En ratas, se observó una reducción del crecimiento fetal a niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Sílice anhidro coloidal
Talco
Estearato de magnesio

Cubierta del comprimido:

Copolímero de ácido metacrílico – etil acrilato (1:1)
Lauril sulfato sódico
Polisorbato 80
Talco
Triacetín
Emulsión de simeticona

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Los envases de blisters contienen 10, 14 ó 20 comprimidos por cada tira de blister (Alu/PP). Los envases se presentan en tamaños de 28, 30, 50, 56, 100 ó 112 comprimidos.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9,
DK-2500 Valby

Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/219/001

EU/1/02/219/002

EU/1/02/219/003

EU/1/02/219/007

EU/1/02/219/008

EU/1/02/219/009

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

15/05/2002

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Ebixa 10 mg/g gotas orales en solución.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de solución contiene 10 mg de clorhidrato de memantina (equivalente a 8,31 mg de memantina).
Lista de excipientes, en sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gotas orales en solución.

La solución es transparente y de incolora a ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderadamente grave a grave.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El tratamiento se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que monitorice regularmente la toma del fármaco por parte del paciente. Se debe realizar el diagnóstico siguiendo las directrices actuales.

Adultos: La dosis diaria máxima es de 20 mg al día. Con el objeto de disminuir el riesgo de sufrir efectos adversos, la dosis de mantenimiento se consigue aumentando 5 mg por semana durante las 3 primeras semanas de la siguiente forma: El tratamiento debe comenzarse con 5 mg diarios (10 gotas por la mañana) durante la primera semana. En la segunda semana se recomienda 10 mg al día (10 gotas dos veces al día) y en la tercera semana se recomiendan 15 mg al día (20 gotas por la mañana y 10 gotas por la tarde). A partir de la cuarta semana, se puede continuar con el tratamiento a la dosis de mantenimiento recomendada de 20 mg al día (20 gotas dos veces al día)

Las gotas se pueden administrar con o sin alimentos.

Ancianos: Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día (10 mg dos veces al día), tal como se describe anteriormente.

Niños y adolescentes menores de 18 años: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de memantina en niños y adolescentes.

Insuficiencia renal: En pacientes con función renal normal a débilmente afectada (niveles de creatinina sérica de hasta 130 $\mu\text{mol/l}$), no es necesario disminuir la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 40 - 60 ml/min/1,73 m^2), la dosis diaria se debe reducir a 10 mg al día. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave (véanse las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática: No se dispone de datos del uso de memantina en pacientes con insuficiencia hepática (véase la sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 9 ml/min/1,73 m²), al no disponerse de datos (véase la sección 4.2).

Basándose en consideraciones farmacológicas y en casos clínicos aislados, se recomienda precaución en pacientes que sufran de epilepsia.

Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan en el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente relacionadas con el SNC) pueden ser más frecuentes o más intensas (véase también la sección 4.5).

Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario (véase la sección 5.2 “Eliminación”) pueden requerir un control riguroso del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH de la orina puede elevarse en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con historia de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) e hipertensión no controlada. Debido a esto, sólo se dispone de datos limitados y se debe supervisar atentamente a los pacientes con estas características.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de memantina, pueden producirse las siguientes interacciones:

- El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar por el tratamiento concomitante con antagonistas de NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolepticos. La administración concomitante de memantina y agentes antiespasmódicos, como el dantroleno o el baclofeno, puede modificar sus efectos y hacer necesario un ajuste de la dosis.
- Se debe evitar el uso concomitante de memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas de NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano (véase también la sección 4.4). Hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.
- Otros fármacos, como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantidina, podrían también interaccionar con memantina y producir un riesgo potencial de niveles plasmáticos aumentados.
- Existe la posibilidad de reducción de la excreción de hidroclorotiazida (HCT) cuando se coadministra memantina con HCT o cualquier combinación con HCT.

Memantina no inhibió CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa y la sulfación *in vitro*.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre la utilización de memantina durante el embarazo. Estudios con animales indican un riesgo potencial de disminución del crecimiento intrauterino a niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición en humanos (véase la sección 5.3). El riesgo potencial para humanos es desconocido. Memantina no se debe utilizar durante el embarazo excepto que sea considerado estrictamente necesario.

Lactancia: Se desconoce si memantina se excreta por la leche materna pero, teniendo en cuenta la lipofilicidad del principio activo, es probable que así sea. Las mujeres que tomen memantina deben suspender la lactancia materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer de moderadamente grave a grave afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Más aún, memantina puede alterar la capacidad de reacción de tal forma que se debe advertir a los pacientes ambulatorios de que tomen precauciones especiales cuando conduzcan un vehículo o manejen maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia moderadamente grave a grave, la incidencia global de efectos adversos no difirió del tratamiento con placebo y los efectos adversos fueron normalmente leves a moderados en gravedad.

La tabla siguiente muestra una visión general de los efectos adversos (independientemente de la relación causal) más frecuentes (> 4% para memantina) que se observaron en la población del ensayo de pacientes con demencia moderadamente grave a grave.

<i>Término preferido (WHO ART)</i>	<i>Memantina n=299</i>	<i>Placebo n=288</i>
<i>Agitación</i>	<i>27 (9,0%)</i>	<i>50 (17,4%)</i>
<i>Daño producido</i>	<i>20 (6,7%)</i>	<i>20 (6,9%)</i>
<i>Incontinencia urinaria</i>	<i>17 (5,7%)</i>	<i>21 (7,3%)</i>
<i>Diarrea</i>	<i>16 (5,4%)</i>	<i>14 (4,9%)</i>
<i>Insomnio</i>	<i>16 (5,4%)</i>	<i>14 (4,9%)</i>
<i>Vértigo</i>	<i>15 (5,0%)</i>	<i>8 (2,8%)</i>
<i>Dolor de cabeza</i>	<i>15 (5,0%)</i>	<i>9 (3,1%)</i>
<i>Alucinación</i>	<i>15 (5,0%)</i>	<i>6 (2,1%)</i>
<i>Caída</i>	<i>14 (4,7%)</i>	<i>14 (4,9%)</i>
<i>Estreñimiento</i>	<i>12 (4,0%)</i>	<i>13 (4,5%)</i>
<i>Tos</i>	<i>12 (4,0%)</i>	<i>17 (5,9%)</i>

Las reacciones adversas frecuentes (1 - 10% y más frecuentes que con placebo) para memantina y placebo fueron, respectivamente: alucinaciones (2,0 frente a 0,7%), confusión (1,3 frente a 0,3%), vértigo (1,7 frente a 1,0%), dolor de cabeza (1,7 frente a 1,4%) y fatiga (1,0 frente a 0,3%).

Las reacciones adversas poco frecuentes (0,1 - 1% y más frecuentes que con placebo) fueron ansiedad, hipertensión (aumento del tono muscular), vómitos, cistitis y aumento de la libido.

4.9 Sobredosis

En un caso de intento de suicidio por sobredosis, el paciente sobrevivió a la ingesta oral de hasta 400 mg de memantina sufriendo efectos sobre el sistema nervioso central (como agitación, psicosis, alucinaciones visuales, proconvulsibilidad, somnolencia, estupor e inconsciencia) que se resolvieron sin secuelas permanentes.

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos anti-demencia, código ATC: N06DX01.

Existe una evidencia cada vez más clara de que el mal funcionamiento de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular en los receptores NMDA, contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la enfermedad hacia demencia neurodegenerativa.

Memantina es un antagonista de receptores NMDA no competitivo, de afinidad moderada y voltaje dependiente. Bloquea los efectos de los niveles tónicos de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal.

Estudios clínicos: Un estudio clínico realizado en una población de pacientes que sufren enfermedad de Alzheimer de moderadamente grave a grave (puntuación total MMSE al inicio del estudio 3 - 14) mostró efectos beneficiosos del tratamiento con memantina en comparación con el placebo en un periodo de tratamiento de 6 meses.

Se incluyeron un total de 252 pacientes ambulatorios (33% hombres, 67% mujeres, edad media 76 años) en este estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. La dosis utilizada fue de 10 mg de memantina dos veces al día. Las variables primarias utilizadas fueron la valoración del dominio global (utilizando el *Clinicians Interview-Based Impression of Change (CIBIC-Plus)*) y el dominio funcional (utilizando el *Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADLsev)*). El nivel de cognición se evaluó como una variable secundaria con la escala *Severe Impairment Battery (SIB)*. Los resultados en estos dominios fueron favorables para memantina frente al placebo (análisis de casos observados para CIBIC-Plus: $p=0,025$; ADCS-ADLsev: $p=0,003$; SIB: $p=0,002$).

Tras 6 meses, la tasa de respondedores (respuesta definida prospectivamente como estabilización o mejora en dos dominios independientes) fue del 29% para el grupo que recibió memantina frente al 10% del grupo que recibió placebo ($p=0,0004$). Con un triple criterio de respondedores (respuesta definida como estabilización o mejora en los 3 dominios completos: dominio cognitivo, funcional y global), hubo un 11% de pacientes tratados con memantina que respondieron frente a un 6% de los tratados con placebo ($p=0,17$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. La t_{max} está entre 3 y 8 horas. No hay indicios de la influencia de alimentos en la absorción de memantina.

Linealidad: Los estudios en voluntarios han demostrado una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis de 10 a 40 mg.

Distribución: Las dosis diarias de 20 mg producen concentraciones plasmáticas constantes de memantina que oscilan entre 70 y 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol) con importantes variaciones interindividuales. Cuando se administraron dosis diarias de 5 a 30 mg, se obtuvo un índice medio LCR/suero de 0,52. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 l/kg. Alrededor del 45% de memantina se encuentra unida a proteínas plasmáticas.

Biotransformación: En el hombre, aproximadamente el 80% del material circulante relacionado con memantina está presente como compuesto original. Los principales metabolitos en humanos son N-3,5-dimetil-gludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi-memantina y 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Ninguno de estos metabolitos muestra actividad antagonista NMDA. No se ha detectado *in vitro* ningún metabolismo catalizado por citocromo P 450.

En un estudio con 14 C-memantina administrado vía oral, se recuperó una media del 84% de la dosis dentro de los 20 días, excretándose más del 99% por vía renal.

Eliminación: Memantina se elimina de manera monoexponencial con un $t_{1/2}$ terminal de 60 a 100 horas. En voluntarios con función renal normal, el aclaramiento total (Cl_{tot}) asciende a 170 ml/min/1,73 m² y parte del aclaramiento total renal se logra por secreción tubular.

La función renal también incluye la reabsorción tubular, probablemente mediada por proteínas transportadoras de cationes. El índice de eliminación renal de memantina bajo condiciones de orina alcalina puede reducirse en un factor entre 7 y 9 (véase la sección 4.4). La alcalinización de la orina se puede producir por cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o por una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes.

Población de pacientes específica: En voluntarios ancianos con función renal normal y reducida (aclaramiento de creatinina de 50 - 100 ml/min/1,73 m²), se observó una correlación significativa entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento renal total de memantina (véase la sección 4.2).

No se ha estudiado el efecto de los trastornos hepáticos en la farmacocinética de memantina. Como memantina sólo se metaboliza en una proporción menor y en metabolitos sin actividad antagonista NMDA, no se prevén cambios clínicos relevantes en la farmacocinética de los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Relación farmacocinética/farmacodinámica: A una dosis de memantina de 20 mg al día los niveles en líquido cefalorraquídeo (LCR) concuerdan con el valor k_i (k_i = constante de inhibición) de memantina, que es de 0,5 μ mol en la corteza frontal humana.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios a corto plazo en ratas, memantina al igual que otros antagonistas de NMDA indujo vacuolización neuronal y necrosis (lesiones de Olney) únicamente tras dosis que producían picos muy altos de concentraciones séricas. La ataxia y otros signos preclínicos precedieron a la vacuolización y a la necrosis. Como estos efectos no se observaron en roedores ni en no roedores en estudios a largo plazo, se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Cambios oculares se observaron en estudios de toxicidad de dosis repetidas en roedores y perros, pero no en monos. Los exámenes específicos oftalmoscópicos realizados en estudios clínicos con memantina no revelaron cambios oculares.

En roedores se observó fosfolipidosis en macrófagos pulmonares debido a la acumulación de memantina en lisosomas. Este efecto se ha observado en otros fármacos con propiedades anfífilicas catiónicas. Existe una posible relación entre esta acumulación y la vacuolización observada en los pulmones. Este efecto se observó solamente en roedores a dosis altas. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

No se observó genotoxicidad tras probar memantina en ensayos estándar. No hubo evidencias de carcinogenicidad en los estudios en ratones y ratas hasta su muerte. Memantina no resultó teratogénica en ratas ni en conejos, incluso a dosis tóxicas para la madre y no se observó ningún efecto adverso de memantina sobre la fertilidad. En ratas, se observó una reducción del crecimiento fetal a niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sorbato de potasio

Sorbitol

Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

4 años.

Una vez abierto, el contenido del frasco debe ser utilizado en 3 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Frascos cuentagotas de vidrio de color ámbar (Hidrolítico de Clase III) que contienen 20, 50 ó 100 g de solución.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9,

DK-2500 Valby

Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/219/004-6

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

15/05-2002

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO