

## MEMANTINA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

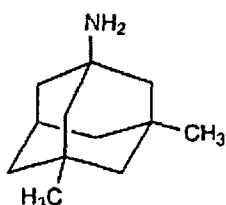
Memantina 10 mg Tabletas recubiertas

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Memantina clorhidrato 10 mg

Excipientes c.s.



3,5-Dimetiltriciclo[3.3.1.1.<sup>3,7</sup>]decan-1-amino clorhidrato

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Memantina se presenta en forma de comprimidos recubiertos para administración por vía oral.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada 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. La tolerabilidad y la dosis de memantina se deben reevaluar de forma regular, preferiblemente dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto el beneficio clínico de memantina y la tolerabilidad del paciente al tratamiento se deben reevaluar de forma regular de acuerdo a las directrices clínicas vigentes. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras el beneficio terapéutico sea favorable y el paciente tolere el tratamiento con memantina. La interrupción del tratamiento con memantina se debe considerar cuando ya no se evidencie su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

Memantina debe administrarse una vez al día, siempre a la misma hora. Los comprimidos recubiertos pueden tomarse con o sin alimentos.

**Posología****Adultos*****Ajuste de la dosis:***

La dosis máxima diaria es de 20 mg al día. Para reducir el riesgo de sufrir reacciones adversas, la dosis de mantenimiento se alcanza incrementando la dosis de 5 mg cada semana durante las primeras 3 semanas de la siguiente manera. Para realizar este ajuste de dosis existen comprimidos con diferentes dosis disponibles

Semana 1 (día 1–7): El paciente debe tomar la mitad de un comprimido recubierto de 10 mg (5 mg) al día durante 7 días.

Semana 2 (día 8–14): El paciente debe tomar un comprimido recubierto de 10 mg (10 mg) al día durante 7 días.

Semana 3 (día 15–21): El paciente debe tomar un comprimido y medio de 10 mg (15 mg) al día durante 7 días.

A partir de la semana 4: El paciente debe tomar dos comprimidos de 10 mg (20 mg) al día.

***Dosis de mantenimiento***

La dosis recomendada de mantenimiento es de 20 mg al día.

**Poblaciones especiales*****Pacientes de edad avanzada***

La dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día (dos comprimidos de 10 mg administrados una vez al día), tal como se ha descrito anteriormente.

***Insuficiencia renal***

En pacientes con función renal levemente afectada (aclaramiento de creatinina de 50–80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30–49 ml/min), la dosis diaria debe ser de 10 mg al día. Si se tolera bien después de, al menos 7 días de tratamiento, la dosis podría aumentarse hasta 20 mg/día de acuerdo con el esquema de titulación estándar. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 5–29 ml/min.) la dosis diaria debe ser de 10 mg al día.

***Insuficiencia hepática***

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child–Pugh A y Child–Pugh B) no es necesario ajustar la dosis. No existen datos disponibles sobre el uso de memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda la administración de Memantina a pacientes con insuficiencia hepática grave.

***Población pediátrica***

No se recomienda el uso de memantina en niños menores de 18 años debido a una falta de datos de seguridad y eficacia.

#### **Forma de administración**

Memantina se debe administrar una vez al día y se debe tomar a la misma hora cada día. Los comprimidos recubiertos se pueden tomar con o sin alimentos.

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia.

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

Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario (ver sección 5.2 "Eliminación") pueden requerir una monitorización rigurosa 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 urinario puede estar elevado en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

Los datos en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión son limitados. Por tanto, los pacientes que presentan estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

#### **Advertencias sobre excipientes**

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de la 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 con el tratamiento concomitante de antagonistas del NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los

neurolépticos. 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 del NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano (ver sección 4.4). También hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.
- Otros principios activos, como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina, posiblemente también interaccionen con la memantina lo que conlleva un riesgo potencial de aumento de los niveles plasmáticos.
- Cuando se co-administra memantina junto con hidroclorotiazida (HCT) o con cualquier combinación con HCT existe la posibilidad de que se produzca una disminución en los niveles séricos de la HCT.
- Se ha notificado casos aislados de incremento del cociente internacional normalizado (INR), en pacientes tratados concomitantemente con warfarina. Aunque no se ha establecido relación causal, es aconsejable realizar una monitorización estrecha del tiempo de protrombina o INR, en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales.

No se han observado interacciones relevantes principio activo–principio activo entre memantina y gliburida/metformina o donepezilo.

No se han observado efectos relevantes de memantina sobre la farmacocinética de la galantamina. Memantina no inhibió las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E, 3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa o la sulfonación *in vitro*.

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

No se puede excluir la toxicidad fetal. El riesgo potencial para humanos es desconocido, ya que no se dispone de datos clínicos en embarazos expuestos. No se conoce el riesgo potencial para humanos. No debe utilizarse Memantina durante el embarazo a no ser que sea considerado claramente necesario.

##### **Lactancia**

Se desconoce si memantina se excreta en la leche materna pero, teniendo en cuenta la lipofilia 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 moderada a grave afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Además, memantina presenta una influencia de leve a moderada sobre la capacidad para conducir y de utilizar máquinas, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen precauciones adecuadas.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición son vértigo, cefalea, estreñimiento, somnolencia e hipertensión.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación por sistemas orgánicos                | Frecuencia     | Reacción adversa                                                                          |
|-----------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                         | Poco frecuente | Infecciones fúngicas                                                                      |
| Trastornos del sistema inmunológico                 | Frecuente      | Hipersensibilidad al medicamento                                                          |
| Trastornos psiquiátricos                            | Frecuente      | Somnolencia                                                                               |
|                                                     | Poco frecuente | Confusión, alucinaciones (principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.) |
|                                                     | No conocida    | Reacciones psicóticas                                                                     |
| Trastornos del sistema nervioso                     | Frecuente      | Vértigo, alteración del equilibrio                                                        |
|                                                     | Poco frecuente | Alteración de la marcha                                                                   |
|                                                     | No conocida    | Convulsiones                                                                              |
| Trastornos cardíacos                                | Poco frecuente | Insuficiencia cardíaca                                                                    |
| Trastornos vasculares                               | Frecuente      | Hipertensión                                                                              |
|                                                     | Poco frecuente | Trombosis venosa/tromboembolismo                                                          |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuente      | Disnea                                                                                    |
| Trastornos gastrointestinales                       | Frecuente      | Estreñimiento                                                                             |
|                                                     | Poco frecuente | Vómitos                                                                                   |
|                                                     | No conocida    | Pancreatitis                                                                              |
| Trastornos hepatobiliares                           | Frecuente      | Pruebas de función hepática elevadas <sup>1</sup>                                         |
|                                                     | No             | Hepatitis                                                                                 |

| Clasificación por sistemas orgánicos                              | Frecuencia     | Reacción adversa |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|------------------|
|                                                                   | conocida       |                  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuente      | Cefalea          |
|                                                                   | Poco frecuente | Fatiga           |

<sup>1</sup>Disfunción hepática y/o ictericia: se ha reportado casos de disfunción hepática y/o ictericia con elevación de la aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina. Los pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados, Si se observa alguna anomalía, este fármaco debe suspenderse y se deben tomar medidas apropiadas.

La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia post-comercialización, se ha notificado la aparición de éstos acontecimientos en pacientes tratados con memantina.

#### 4.9. Sobredosis

Solo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis.

##### Síntomas

Sobredosis relativamente altas (200 mg y 105 mg/día durante 3 días respectivamente) se han asociado únicamente con síntomas como cansancio, debilidad y/o diarrea o han sido asintomáticas. En casos de sobredosis por debajo de 140 mg o dosis no conocida aparecieron en los pacientes síntomas a nivel del sistema nervioso central (confusión, adormecimiento, somnolencia, vértigo, agitación, agresividad, alucinaciones y alteraciones de la marcha) y/o de origen gastrointestinal (vómitos y diarreas).

En el caso más extremo de sobredosis, el paciente sobrevivió a la ingesta oral de un total de 2000 mg de memantina con efectos a nivel del sistema nervioso central (coma durante 10 días, y posterior diplopía y agitación). El paciente recibió tratamiento sintomático y plasmaféresis, recuperándose sin secuelas permanentes.

En otro caso de sobredosis grave, el paciente también sobrevivió y se recuperó. Dicho paciente había recibido 400 mg de memantina por vía oral, y experimentó síntomas a nivel del sistema nervioso central tales como inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, proconvulsividad, somnolencia, estupor e inconsciencia.

##### Tratamiento

En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático. No existe antídoto específico para la intoxicación o sobredosis. Se deben utilizar procedimientos clínicos estándar para la eliminación del principio activo de forma apropiada, por ej.: lavado gástrico, carbón activado (interrupción de la recirculación enterohepática potencial), acidificación de la orina, diuresis forzada.

En caso de aparición de signos y síntomas de sobrestimulación general del sistema nervioso central (SNC), se debe considerar llevar a cabo un tratamiento clínico sintomático cuidadoso.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalíticos; Otros fármacos anti-demenia.

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

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

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

#### Distribución

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

#### Biotransformación

En el hombre, aproximadamente el 80% del material circulante relacionado con memantina está presente como compuesto inalterado. Los principales metabolitos en humanos son N– 3,5– dimetil– glutantano, la mezcla isomérica de 4– y 6– hidroxil– memantina y 1– nitroso– 3,5– dimetil– adamantano. Ninguno de estos metabolitos muestra actividad antagonista NMDA. No se ha detectado *in vitro* 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 una  $t_{1/2}$  terminal de 60 a 100 horas. En voluntarios con función renal normal, el aclaramiento total (Cl<sub>tot</sub>) asciende a 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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. La tasa de eliminación renal de la memantina en condiciones de orina alcalina puede reducirse en un factor entre 7 y 9 (ver 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.

#### Linealidad

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

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

A una dosis de memantina de 20 mg al día los niveles en LCR concuerdan con el valor  $k_i$  ( $k_i$ =constante de inhibición) de memantina, que es de 0,5  $\mu$ 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 del 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.

Se observaron cambios oculares 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 producido por la acumulación de memantina en lisosomas. Este efecto se ha observado en otros principios activos con propiedades anfifílicas 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 en los ensayos estándar realizados con memantina. No hubo evidencias de carcinogenicidad en los estudios en ratones y ratas hasta su muerte. Memantina no resultó teratogénica ni 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**

Lactosa monohidrato, Celulosa Microcristalina, Dióxido de Silicio, Talco, Estearato de Magnesio, Opadry II blanco 85F28751 (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco), Agua Purificada.

**6.2. Incompatibilidades**

No se han reportado.

**6.3. Periodo de validez**

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

**6.4. Precauciones especiales de conservación**

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

**6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Memantina se presenta en caja por 14 y 28 comprimidos recubiertos en blíster de aluminio PVC/PVDC.

**6.6. Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

**7. FABRICANTE**

Sanofi-Aventis de Colombia

Carrera 9 N° 30 – 20, Cali, Valle del Cauca, Colombia.

**8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Colombia, Ecuador, Guatemala, Honduras, El Salvador, Panamá: Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A., con domicilio en Bogotá, Colombia.

Rep. Dominicana: Sanofi-aventis de la Rep. Dominicana S.A.

**9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

17 de octubre de 2015.

**10. REFERENCIAS**

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

Ministerio de Salud de Panamá, Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Nota de seguridad de Medicamentos 085/CNFV/DFV/DNFD, 22 de julio de 2015.