

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Memantina Teva 10 mg/ml solución oral EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de solución oral contiene 10 mg de memantina, hidrocloreuro, equivalentes a 8,31 mg de memantina.

Excipiente(s) con efecto conocido: sorbitol (50 mg/0,5 ml de solución).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución para administración oral límpida e incolora o casi incolora.

### 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 iniciarlo y supervisararlo un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer.

##### Posología

El tratamiento se debe iniciar únicamente si se cuenta con un cuidador que vigile con regularidad la toma del medicamento por el paciente. El diagnóstico debe establecerse siguiendo las directrices actuales. La tolerancia y la posología de memantina deben evaluarse con regularidad, preferiblemente durante los tres meses siguientes al inicio del tratamiento. A partir de ese momento, el beneficio clínico de la memantina y la tolerancia del tratamiento por el paciente deben evaluarse con regularidad siguiendo las directrices clínicas actuales. 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.

##### **Adultos**

###### Ajuste de la dosis

La dosis diaria máxima es de 20 mg una vez al día. Para reducir el riesgo de reacciones adversas, la dosis de mantenimiento se alcanza incrementando la dosis 5 mg cada semana durante las primeras 3 semanas de la siguiente manera:

Semana 1 (días 1-7)	El paciente debe tomar 0,5 ml de solución (5 mg) al día durante 7 días.
Semana 2 (días 8-14)	El paciente debe tomar 1 ml de solución (10 mg) al día durante 7 días.

Semana 3 (días 15-21) El paciente debe tomar 1,5 ml de solución (15 mg) al día durante 7 días.  
A partir de la semana 4 El paciente debe tomar 2 ml de solución (20 mg) una vez al día.

#### Dosis de mantenimiento

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

#### **Poblaciones especiales**

##### Pacientes de edad avanzada

Según los estudios clínicos, la dosis recomendada para pacientes de más de 65 años es de 20 mg al día (2 ml de solución), como ya se ha descrito.

##### Insuficiencia renal

Los pacientes con la función renal levemente deteriorada (aclaramiento de creatinina de 50-80 ml/min) no es necesario ajustar la dosis. En los pacientes con deterioro moderado de la función renal (aclaramiento de creatinina de 30-49 ml/min), la dosis diaria debe ser de 10 mg (1 ml de solución). Si la tolerancia es buena después de al menos 7 días de tratamiento, puede incrementarse la dosis hasta 20 mg/día siguiendo la pauta de ajuste normal. En los pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina de 5-29 ml/min), la dosis diaria debe ser de 10 mg (1 ml de solución) diarios.

##### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B) no necesitan ningún ajuste de la dosis. No se dispone de datos sobre el uso de la memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda la administración de memantina a pacientes con insuficiencia hepática grave.

##### Población pediátrica

No se dispone de datos..

#### **Forma de administración**

Memantina ratiopharm debe tomarse una vez al día a la misma hora todos los días. La solución puede tomarse con o sin comida. La solución no debe verterse o pipetarse directamente en la boca desde el frasco o la pipeta dosificadora, sino verterse en una cuchara o en un vaso de agua con la pipeta.

#### **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 cautela en pacientes con epilepsia, antecedentes de convulsiones o con factores que predisponen a la epilepsia.

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

Algunos factores que pueden aumentar el pH de la orina (ver la sección 5.2 "Eliminación") pueden exigir la observación cuidadosa del paciente. Estos factores incluyen los cambios drásticos de dieta (por ejemplo, de carnívora a vegetariana) o la ingestión masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, los estados

de acidosis tubular renal (ATR) o las infecciones urinarias graves por bacterias del género *Proteus* pueden elevar el pH de la orina.

En la mayor parte de los ensayos clínicos se ha excluido a los pacientes con infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva descompensada (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos disponibles son limitados, y es necesario supervisar estrechamente a los pacientes con estas condiciones.

#### Excipientes

La solución oral contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa 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 Ldopa, 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 coadministra 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.
- En la experiencia posterior a la comercialización se han dado casos aislados de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes tratados con warfarina concomitante. Aunque no se ha establecido ninguna relación causal, es aconsejable vigilar estrechamente el tiempo de protrombina o el INR en pacientes tratados con anticoagulantes orales concomitantes.

En estudios de farmacocinética (FC) con una sola dosis en jóvenes voluntarios sanos no se han detectado interacciones relevantes entre los principios activos memantina y gliburida/metformina o donepezilo.

En un estudio clínico con jóvenes voluntarios sanos no se observó ningún efecto relevante de la memantina sobre la farmacocinética de la galantamina.

La memantina no inhibió las enzimas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la monooxigenasa con flavina, la epóxido hidrolasa ni la sulfatación *in vitro*.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de memantina en mujeres embarazadas. Los estudios con animales indican posible disminución del crecimiento intrauterino con valores de exposición idénticos a la exposición humana o ligeramente más elevados (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. La memantina no debe administrarse durante el embarazo, salvo que sea claramente necesaria.

#### Lactancia

No se sabe si la memantina se excreta con la leche materna humana pero, teniendo en cuenta que se trata de una sustancia lipófila, tal excreción es probable. Las mujeres que estén tomando memantina deben suspender la lactancia materna

#### Fertilidad

No se notificaron con memantina reacciones adversas en fertilidad ni en hombres ni en mujeres.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La enfermedad de Alzheimer moderada o grave suele deteriorar la capacidad para conducir y afecta a la capacidad para utilizar máquinas. Además, la memantina ejerce una influencia de leve a moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, por lo que debe advertirse a los pacientes no hospitalizados que sean especialmente prudentes.

### **4.8. Reacciones adversas**

En ensayos clínicos sobre demencia entre leve y grave en los que han intervenido 1.784 pacientes tratados con memantina y 1.595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas a la memantina no se ha diferenciado de la observada con placebo; las reacciones adversas fueron por lo general de leves a moderadas en gravedad. Las reacciones adversas más comunes observadas con más frecuencia en el grupo de memantina que en el de placebo fueron mareo (6,3 % y 5,6 %, respectivamente), cefalea (5,2 % y 3,9 %), estreñimiento (4,6 % y 2,6 %), somnolencia (3,4 % y 2,2 %) e hipertensión (4,1 % y 2,8 %).

En la tabla siguiente se han acumulado las reacciones adversas a la memantina observadas en estudios clínicos y después de la comercialización.

Las reacciones adversas se han clasificado por sistemas orgánicos, utilizando la siguiente convención: 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 ( $< 1/10.000$ ) y desconocida (los datos disponibles no permiten determinar la frecuencia). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos del sistema inmunitario	Frecuentes	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Desconocida	Somnolencia Confusión Alucinaciones <sup>1</sup> Reacciones psicóticas <sup>2</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Muy raras	Mareo Alteración del equilibrio Anomalías de la marcha Convulsiones
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	La insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuentes Poco frecuentes	Hipertensión Trombosis/tromboembolia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y	Frecuentes	Disnea

mediastínicos		
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Poco frecuentes Desconocida	Estreñimiento Vómitos Pancreatitis <sup>2</sup>
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Desconocida	Valores elevados en las pruebas de la función hepática Hepatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Poco frecuentes	Cefalea Fatiga

<sup>1</sup> Las alucinaciones se han observado sobre todo en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

<sup>2</sup> Se han notificado casos aislados en la experiencia posterior a la comercialización.

La enfermedad de Alzheimer se ha asociado con depresión, ideas de suicidio y suicidio. En la experiencia posterior a la comercialización, estos acontecimientos se han notificado en pacientes tratados con memantina.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, Website: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

La experiencia de sobredosis es reducida, tanto en estudios clínicos como en la experiencia posterior a la comercialización.

#### Síntomas

Las sobredosis relativamente grandes (200 mg y 105 mg/día durante 3 días, respectivamente) se han asociado con síntomas como cansancio, debilidad y/o diarrea o con la ausencia de síntomas. En los casos de sobredosis inferior a 140 mg o con dosis desconocidas, los pacientes presentaron síntomas neurológicos centrales (confusión, amodorramiento, somnolencia, vértigo, agitación, agresividad, alucinaciones y alteraciones de la marcha) y/o digestivos (vómitos y diarrea). En el caso más extremo de sobredosis, el paciente sobrevivió a la toma por vía oral de 2.000 mg de memantina, que afectó al sistema nervioso central (coma durante 10 días seguido de diplopia y agitación). El paciente recibió tratamiento sintomático y plasmaféresis. El paciente se recuperó sin secuelas permanentes. En otro caso de gran sobredosis, el paciente también sobrevivió y se recuperó. El paciente había recibido 400 mg de memantina por vía oral. Experimentó síntomas del sistema nervioso central, como inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, proconvulsiones, somnolencia, estupor e inconsciencia.

#### Tratamiento

En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático. No hay ningún antídoto específico de la intoxicación o la sobredosis. Deben seguirse los procedimientos clínicos habituales que se consideren apropiados para eliminar el principio activo, tales como lavado gástrico, carbono activo (interrupción de la posible circulación enterohepática), acidificación de la orina, diuresis forzada. En caso de signos y síntomas de estimulación excesiva del sistema nervioso central (SNC), debe considerarse la conveniencia de instaurar un tratamiento clínico sintomático.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos; Otros antidepresivos, código ATC: N06DX01.

Hay cada vez más datos que sugieren que el mal funcionamiento de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular en los receptores de NMDA, contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la enfermedad en la demencia neurodegenerativa.

La memantina es un antagonista no competitivo, de afinidad moderada y dependiente de la tensión de los receptores NMDA. Modula el efecto de la elevación patológica de los niveles tónicos de glutamato que puede causar disfunción neuronal.

#### Estudios clínicos

Un ensayo pivotal de monoterapia en pacientes que padecían enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (puntuación total en el miniexamen cognoscitivo (MMSE, mini mental state examination) al inicio del estudio 3-14) incluyó un total de 252 pacientes. El estudio mostró los efectos beneficiosos del tratamiento con memantina respecto al tratamiento con placebo después de 6 meses (análisis de casos observados para el estudio CIBICplus (siglas en inglés que corresponden a la escala de impresión de ambiente basada en la entrevista del médico, más los comentarios del cuidador):  $p=0,025$ ; ADCSADLsev (siglas en inglés que corresponden al estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer – actividades de la vida diaria):  $p=0,003$ ; SIB (siglas en inglés que corresponden a la batería de deterioro grave):  $p=0,002$ ).

Un estudio pivotal de memantina en monoterapia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada (puntuación total MMSE al inicio del estudio de 10 a 22) incluyó a 403 pacientes. Los pacientes tratados con Memantina mostraron un efecto superior a placebo estadísticamente significativo, en las variables principales: ADAScog (siglas en inglés que corresponden a la escala de valoración de la enfermedad de Alzheimer subescala cognitiva) ( $p=0,003$ ) y CIBICplus ( $p=0,004$ ) en la semana 24 LOCF (siglas en inglés que corresponden al método de arrastre de la última observación realizada). En otro ensayo de monoterapia en enfermedad de Alzheimer de leve a moderada se aleatorizaron un total de 470 pacientes (puntuación total MMSE al inicio del estudio de 11 – 23). En el análisis primario definido prospectivamente no se encontró diferencia estadísticamente significativa en las variables primarias de eficacia en la semana 24.

Un metaanálisis de los pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (puntuación total MMSE < 20) de seis estudios en fase III, controlados con placebo en estudios a 6 meses (incluyendo estudios de monoterapia y estudios con pacientes con una dosis estable de un inhibidor de la acetilcolinesterasa), mostró que había un efecto estadísticamente significativo a favor del tratamiento con memantina en las áreas cognitiva, global y funcional. Cuando los pacientes fueron identificados con un empeoramiento conjunto en las tres áreas, los resultados mostraron un efecto estadísticamente significativo de memantina en la prevención del empeoramiento, el doble de los pacientes tratados con placebo en comparación con los pacientes tratados con memantina mostraron empeoramiento en las tres áreas (21% frente 11%,  $p<0,0001$ ).

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

La memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100 %. El valor de  $T_{max}$  es de 3 a 8 horas. No hay indicios de la influencia de alimentos en la absorción de la memantina.

#### Distribución

Una dosis diaria de 20 mg determina concentraciones plasmáticas de memantina en estado de equilibrio de 70 a 150 ng/ml (0,5-1  $\mu$ mol), con grandes variaciones interindividuales. Con dosis diarias de 5 a 30 mg se

ha calculado una relación media líquido cefalorraquídeo (LCR)/suero de 0,52. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 l/kg. Alrededor del 45 % de la memantina está unida a las proteínas plasmáticas.

#### Biotransformación

En el hombre, alrededor del 80 % del material circulante relacionado con la memantina corresponde al compuesto parental. Los principales metabolitos observados en el ser humano son el N-3,5-dimetil-gludantano, la mezcla isomérica de 4 y 6-hidroxi-memantina y el 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Ninguno de estos metabolitos ejercen actividad antagonista del NMDA. No se ha detectado metabolismo catalizado por el citocromo P 450 *in vitro*.

En un estudio con <sup>14</sup>C-memantina administrada por vía oral, se recuperó en 20 días un promedio del 84 % de la dosis; más del 99 % se excretó por vía renal.

#### Eliminación

La memantina se elimina de forma monoexponencial, con un valor de  $t_{1/2}$  terminal de 60 a 100 horas. En voluntarios con función renal normal, la eliminación total ( $Cl_{tot}$ ) es de 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y parte de la eliminación renal total se produce 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

Estudios con voluntarios han demostrado que la farmacocinética es lineal en el intervalo posológico de 10 a 40 mg.

#### Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

A una dosis de memantina de 20 mg al día, la concentración en el LCF iguala el valor de  $k_i$  ( $k_i$  = constante de inhibición) de la memantina, que es de 0,5  $\mu$ mol en el córtex frontal humano.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios a corto plazo con ratas, la memantina, al igual que otros antagonistas del NMDA, indujo vacuolización y necrosis neuronal (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 nunca se han observado en estudios a largo plazo, ni en roedores ni en otras especies, se desconoce su importancia clínica.

Se han hecho observaciones variables de alteraciones oculares en estudios de toxicidad con dosis repetidas en roedores y perros, pero no en macacos. Las exploraciones oftalmoscópicas específicas realizadas en estudios clínicos con memantina nunca han revelado alteraciones oculares.

En roedores se ha observado fosfolipidosis en los macrófagos pulmonares debida a la acumulación de memantina en los lisosomas. Este efecto se ha observado también con otros principios activos con propiedades catiónicas anfifílicas. Hay una posible relación entre esta acumulación y la vacuolización observada en los pulmones. Este efecto solo se ha observado en roedores a dosis elevadas. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

No se ha observado genotoxicidad después de probar la memantina en los ensayos habituales.

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**

Sorbitol líquido al 70 % (no cristalizable) (E 420)

Sorbato potásico

Agua purificada

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

Período de validez después de la primera apertura: 12 semanas.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no necesita condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de vidrio topacio (resistencia hidrolítica de clase III) con un cierre a rosca de PE con precinto visible.

Cada envase contiene una pipeta dosificadora.

Tamaños de envase: 50 ml, 100 ml y 10 x 50 ml de solución oral.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva Pharma, S.L.U.

C/ Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B, 1º planta

28108 Alcobendas (Madrid)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

79527

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

Fecha de la primera autorización: abril de 2015

Fecha de la última renovación: abril de 2018

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo de 2018