

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Axura 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 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.

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 m²), 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).

Se recomienda precaución en 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 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) o 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 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 (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 amantadina, podrían también interaccionar con memantina y producir un riesgo potencial de niveles plasmáticos aumentados.
- Cuando se administra memantina conjuntamente con hidroclorotiazida (HCT) o con cualquier combinación con HCT existe la posibilidad de una disminución del nivel sérico de la HCT.

Memantina no inhibió las CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa o la sulfonación *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

Las reacciones adversas se categorizan conforme a la clasificación del sistema orgánico, usando la siguiente convención: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100 y <1/10), poco frecuentes (>1/1.000 y <1/100), raras (>1/10.000 y <1/1.000), muy raras (<1/10.000) incluyendo casos aislados.

*Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

4.9 Sobredosis

Ha habido muy pocos casos de sobredosis.

En caso de sobredosis (intento de suicidio) según se ha notificado, con la mayor dosis de memantina, el paciente sobrevivió a la ingestión oral de hasta 400 mg de memantina con efectos en el sistema nervioso central (es decir, agitación, psicosis, alucinaciones visuales, proconvulsividad, 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 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.

Ensayos clínicos

Un estudio pivotal de monoterapia en pacientes que padecían enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (puntuación total MMSE al inicio del estudio 3 - 14) incluyó un total de 252 pacientes. El estudio mostró los efectos beneficiosos del tratamiento con memantina comparado con placebo a los 6 meses (análisis de casos observados para CIBIC-plus: $p=0,025$; ADCS-ADLsev: $p=0,003$; SIB: $p=0,002$).

Un estudio pivotal de monoterapia con memantina 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. En las variables principales, los pacientes tratados con memantina mostraron un mejor efecto, estadísticamente significativo, que los pacientes tratados con placebo; ADAS-cog ($p=0,003$) y CIBIC-plus ($p=0,004$) en la semana 24 (LOCF). En otro estudio 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 meta-análisis 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: Memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. La $t_{m\acute{a}x}$ 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 una $t_{1/2}$ 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 del 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 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.

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 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 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 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

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Talco

Estearato de magnesio

Cubierta del comprimido:

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1)

Laurilsulfato de sodio

Polisorbato 80

Talco

Triacetín

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 7, 10, 14 ó 20 comprimidos por cada tira de blister (Alu/PP). Los envases se presentan en tamaños de 28, 30, 50, 56, 100, 112 ó 1000 (20 x 50) 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

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/218/001
EU/1/02/218/002
EU/1/02/218/003
EU/1/02/218/007
EU/1/02/218/008
EU/1/02/218/009
EU/1/02/218/010

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

17/05/2002

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2005