

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Memantina LEK 10 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de hidrocloreurohidrocloreuro de memantina, que equivalen a 8,31 mg de memantina.

La consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Amarillo, oval comprimidos recubiertos con película ranurado en una cara

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes adultos 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 debería considerarse cuando ya no se evidencie su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

Posología

Adultos

Escalado de dosis

La dosis máxima diaria es de 20 mg al día. Para reducir el riesgo de efectos adversos, esta dosis de mantenimiento debe alcanzarse mediante un escalado de dosis durante las 3 primeras semanas de tratamiento en el que se incremente 5 mg por semana de la siguiente forma:

Semana 1 (día 1-7):

El paciente debe tomar la mitad de un comprimido recubierto con película de 10 mg (5 mg) al día durante 7 días.

Semana 2 (día 8-14):

El paciente debe tomar un comprimido recubierto con película de 10 mg (10 mg) al día durante 7 días.

Semana 3 (día 15- 21):

El paciente debe tomar un comprimido recubierto con película de 10 mg y medio (15 mg) al día durante 7 días.

A partir de la semana 4:

El paciente debe tomar dos comprimidos recubiertos con película 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

Basándose en estudios clínicos, 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 LEK en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Memantina LEK en niños de menos de 18 años.

No se dispone de datos.

Forma de administración

Memantina LEK es para uso por vía oral.

Memantina LEK debe administrarse una vez al día y se debe tomar siempre a la misma hora. Los comprimidos recubiertos con película pueden tomarse con o sin comida.

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 principios activos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente las 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*.

En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos en estos pacientes son limitados y los pacientes que presenten estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 neurolepticos. La administración concomitante de memantina y medicamentos 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. Estos principios activos 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 interactúen 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.
- En la experiencia post-comercialización, se ha informado de 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.

En estudios farmacocinéticos (FC) a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sanos, no se han observado interacciones relevantes principio activo-principio activo entre memantina y gliburida/metformina o donepezilo.

En un ensayo clínico realizado en sujetos jóvenes sanos, no se han observado efectos relevantes de memantina sobre la farmacocinética de la galantamina.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de memantina en mujeres embarazadas. Estudios con animales indican un riesgo potencial de disminución del crecimiento intrauterino con niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición en humanos (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial para humanos. Memantina no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea considerado claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si memantina se excreta por 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.

Fertilidad

No se notificaron reacciones adversas en los estudios preclínicos de fertilidad en machos y hembras.

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 LEK presenta una influencia de leve a moderada sobre la capacidad de para conducir y utilizar máquinas, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen las precauciones adecuadas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con memantina y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderados en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de memantina respecto al grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), dolor de cabeza (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4.1% frente a 2.8%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla proceden de los ensayos clínicos realizados con memantina y la experiencia postcomercialización.

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando 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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Somnolencia
	Poco frecuentes	Confusión
	Poco frecuentes	Alucinaciones ¹
	Frecuencia no conocida	Reacciones psicóticas ²
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Vértigo
	Frecuentes	Alteración del equilibrio
	Poco frecuentes	Alteración de la marcha
	Muy raras	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
	Poco frecuentes	Trombosis venosa/tromboembolismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento

	Poco frecuentes Frecuencia conocida	no	Vómitos Pancreatitis ²
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes		Pruebas de función hepática elevadas
	Frecuencia conocida	no	Hepatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Poco frecuentes		Dolor de cabeza Fatiga

¹Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

²Se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización.

La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia poscomercialización, estas reacciones 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Solo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización.

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: Psicoanalépticos: Otros 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 ensayo pivotal de monoterapia en pacientes que padecían enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (puntuación total en el minexamen 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 CIBIC-plus (siglas en inglés que corresponden a la escala de impresión de cambio basada en la entrevista del médico mas los comentarios del cuidador): $p=0,025$; ADCS-ADLsev (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: ADAS-cog (siglas en inglés que corresponden a la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer-subescala cognitiva) ($p=0,003$) y CIBIC-plus ($p=0,004$) 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 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 $t_{\text{máx}}$ 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 μmol) 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-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* metabolismo catalizado por citocromo P 450.

En un estudio con ¹⁴C-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. 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 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.

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 anfífilas 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

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Cubierta del comprimido

Alcohol polivinílico
Macrogol 3350
Dióxido de titanio (E 171)
Talco
Óxido de hierro amarillo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Aluminio-PVC/PVDC blisters colocan en cajas de cartón de 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 y 112 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/826 /001
EU/1/13/826 /002
EU/1/13/826 /003
EU/1/13/826 /004
EU/1/13/826 /005
EU/1/13/826 /006
EU/1/13/826 /012
EU/1/13/826 /013
EU/1/13/826 /014

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

Fecha de la primera autorización: 22 de abril 2013

Fecha de la última renovación: Fecha de la última renovación: 08 de enero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Memantina LEK 20 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de hidrocloreuro de memantina, que equivalen a 16.62 mg de memantina.

La consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Rojo pálido, oval comprimidos recubiertos con película ranurado en una cara.

La ranura no está diseñado para romper la tableta

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes adultos 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 deben reevaluarse de forma regular, preferiblemente dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto el beneficio clínico de memantina y la tolerancia del paciente al tratamiento deben reevaluarse 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 discontinuación de memantina debería considerarse cuando ya no se evidencie su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

Posología

Adultos

La dosis inicial recomendada es de 5 mg por día, que aumenta gradualmente durante las primeras 4 semanas de tratamiento y alcanza la dosis de mantenimiento recomendada de la siguiente manera: Para el ajuste están disponibles comprimidos de otras dosis.

Semana 1 (día 1-7):

El paciente debe tomar un comprimido recubierto con película de 5 mg al día durante 7 días.

Semana 2 (día 8-14):

El paciente debe tomar un comprimido recubierto con película de 10 mg al día durante 7 días.

Semana 3 (día 15-21):

El paciente debe tomar un comprimido recubierto con película de 15 mg al día durante 7 días.

A partir de la semana 4 (día 22-28):

El paciente debe tomar un comprimido recubierto con película de 20 mg al día por 7 días.
La dosis máxima diaria es de 20 mg por día.

Dosis de mantenimiento

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

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada

Basándose en estudios clínicos, 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 LEK en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Memantina LEK en niños de menos de 18 años.
No se dispone de datos.

Forma de administración

Memantina LEK es para uso por vía oral.
Memantina LEK debe administrarse una vez al día y se debe tomar siempre a la misma hora. Los comprimidos recubiertos con película pueden tomarse con o sin comida.

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 principios activos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente las 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*.

En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos en estos pacientes son limitados y los pacientes que presenten estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 medicamentos 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. Estos principios activos 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.
- En la experiencia post-comercialización, se ha informado de 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.

En estudios farmacocinéticos (FC) a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sanos, no se han observado interacciones relevantes principio activo-principio activo entre memantina y gliburida/metformina o donepezilo.

En un ensayo clínico realizado en sujetos jóvenes sanos, no se han observado efectos relevantes de memantina sobre la farmacocinética de la galantamina.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de memantina en mujeres embarazadas.. Estudios con animales indican un riesgo potencial de disminución del crecimiento intrauterino con niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición en humanos (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial para humanos. Memantina no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea considerado claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si memantina se excreta por 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.

Fertilidad

No se notificaron reacciones adversas en los estudios preclínicos de fertilidad en machos y hembras.

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 LEK presenta una influencia de leve a moderada sobre la capacidad de para conducir y utilizar máquinas, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen las precauciones adecuadas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con memantina y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderados en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de memantina respecto al grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), dolor de cabeza (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4.1% frente a 2.8%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla proceden de los ensayos clínicos realizados con memantina y la experiencia postcomercialización.

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando 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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Somnolencia
	Poco frecuentes	Confusión
	Poco frecuentes	Alucinaciones ¹
	Frecuencia no conocida	Reacciones psicóticas ²
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Vértigo
	Frecuentes	Alteración del equilibrio
	Poco frecuentes	Alteración de la marcha
	Muy raras	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
	Poco frecuentes	Trombosis venosa/tromboembolismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento

	Poco frecuentes Frecuencia conocida	no	Vómitos Pancreatitis ²
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes		Pruebas de función hepática elevadas
	Frecuencia conocida	no	Hepatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Poco frecuentes		Dolor de cabeza Fatiga

¹Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

²Se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización.

La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia poscomercialización, se ha notificado la aparición de éstos acontecimientos 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Solo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización.

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: Psicoanalépticos: Otros 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 ensayo pivotal de monoterapia en pacientes que padecían enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (puntuación total en el minexamen 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 CIBIC-plus (siglas en inglés que corresponden a la escala de impresión de cambio basada en la entrevista del médico más los comentarios del cuidador): $p=0,025$; ADCS-ADLsev (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: ADAS-cog (siglas en inglés que corresponden a la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer-subescala cognitiva) ($p=0,003$) y CIBIC-plus ($p=0,004$) 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 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.

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 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-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* 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. 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 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.

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 anfífilas 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

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Cubierta del comprimido

Alcohol polivinílico
Macrogol 3350
Dióxido de titanio (E 171)
Talc
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Aluminio-PVC/PVDC blisters colocan en cajas de cartón de 28, 30, 42, 56, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/826 /007
EU/1/13/826 /008
EU/1/13/826 /009
EU/1/13/826 /010
EU/1/13/826 /011
EU/1/13/826 /015

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

Fecha de la primera autorización: 22 de abril 2013
Fecha de la última renovación: 08 de enero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

Medicamento con autorización anulada

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, 1526 Ljubljana
Eslovenia

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture
Block No 5
EL-69300 Rodopi
Grecia

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grecia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad

Los requerimientos para la presentación de informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83 / CE y cualquier actualización posterior publicada sobre la portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Memantina LEK 10 mg comprimidos recubiertos con película hidrocloruro de memantina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de hidrocloruro de memantina, que equivalen a 8,31 mg de memantina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película.
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
42 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película
112 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grecia
Tel.: +30 210 66 65 067
Email: info@pharmathen.com

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/826 /001 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/826 /002 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/826 /003 42 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/826 /004 50 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/826 /005 56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/826 /006 60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/826 /012 98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/826 /013 100 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/826 /014 112 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Memantina LEK 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con el identificador único incluido.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DATOS DE LECTURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS PARA COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Memantina LEK 10 mg comprimidos recubiertos con película
hidrocloruro de memantina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmathen S.A.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Memantina LEK 20 mg comprimidos recubiertos con película
hidrocloruro de memantina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de hidrocloruro de memantina, que equivalen a 16.62 mg de memantina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película.
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
42 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grecia
Tel.: +30 210 66 65 067
Email: info@pharmathen.com

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/826 /007 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/826 /008 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/826 /009 42 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/826 /010 56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/826 /011 98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/826 /015 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Memantina LEK 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con el identificador único incluido.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DATOS DE LECTURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS PARA COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Memantina LEK 20 mg comprimidos recubiertos con película
hidrocloruro de memantina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmathen S.A.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Memantina LEK 10 mg comprimidos recubiertos con película Memantina LEK 20 mg comprimidos recubiertos con película hidrocloruro de memantina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Memantina LEK y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Memantina LEK
3. Cómo tomar Memantina LEK
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Memantina LEK
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Memantina LEK y para qué se utiliza

Cómo actúa Memantina LEK

Memantina LEK contiene el principio activo hidrocloruro de memantina.

Memantina LEK pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como medicamentos anti-demencia.

La pérdida de memoria en la enfermedad de Alzheimer se debe a una alteración en las señales del cerebro. El cerebro contiene los llamados receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) que participan en la transmisión de señales nerviosas importantes en el aprendizaje y la memoria. Memantina LEK pertenece al grupo de medicamentos llamados antagonistas de los receptores NMDA. Memantina LEK actúa sobre estos receptores mejorando la transmisión de las señales nerviosas y la memoria.

Para que se utiliza Memantina LEK:

Memantina LEK se utiliza en el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Memantina LEK

No tome Memantina LEK

- si es alérgico al hidrocloruro de memantina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Memantina LEK

- si tiene antecedentes de crisis epilépticas (convulsiones) .
- si ha sufrido recientemente un infarto de miocardio (ataque al corazón), si sufre enfermedad cardíaca congestiva o si tiene hipertensión no controlada (tensión arterial elevada).

En las situaciones anteriores, el tratamiento debe ser supervisado cuidadosamente y el médico debe reevaluar el beneficio clínico de Memantina LEK regularmente.

Si padece insuficiencia renal (problemas de riñón) su médico debe controlar atentamente la función renal y si es necesario, adaptar las dosis de memantina.

Se debe evitar el uso de memantina junto con otros medicamentos como amantadina (para el tratamiento del Parkinson), ketamina (fármaco generalmente usado para producir anestesia), dextrometorfano (fármaco para el tratamiento de la tos) y otros antagonistas del NMDA.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Memantina LEK en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Memantina LEK

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

En concreto, la administración de Memantina LEK puede producir cambios en los efectos de los siguientes medicamentos, por lo que puede que su médico necesite ajustar las dosis:

- amantadina, ketamina, dextrometorfano.
- dantroleno, baclofeno.
- cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina, nicotina.
- hidroclorotiazida (o cualquier combinación con hidroclorotiazida).
- anticolinérgicos (sustancias generalmente utilizadas para tratar alteraciones del movimiento o espasmos intestinales).
- anticonvulsivantes (sustancias utilizadas para prevenir y eliminar las convulsiones).
- barbitúricos (sustancias generalmente utilizadas para inducir el sueño).
- agonistas dopaminérgicos (sustancias como L-dopa, bromocriptina).
- neurolépticos (sustancias utilizadas en el tratamiento de enfermedades mentales).
- anticoagulantes orales.

Si ingresa en un hospital, informe a su médico que está tomando Memantina LEK.

Uso de mMemantina LEK con alimentos y bebida

Debe informar a su médico si ha cambiado recientemente o tiene la intención de cambiar su dieta de manera sustancial (por ejemplo de dieta normal a dieta vegetariana estricta) o si padece acidosis tubular renal (ATR, exceso de sustancias productoras de ácido en la sangre debido a una disfunción renal [problema de riñón]) o infecciones graves del tracto urinario (conducto de la orina), ya que su médico puede tener que ajustar la dosis del medicamento

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

No se recomienda el uso de memantina en mujeres embarazadas.

Lactancia

Las mujeres que toman Memantina LEK deben suspender la lactancia

Conducción y uso de máquinas

Su médico le informará de si su enfermedad le permite conducir y usar máquinas con seguridad.

Asimismo, Memantina LEK puede alterar su capacidad de reacción, por lo que la conducción o el manejo de máquinas pueden resultar inapropiados.

Memantina LEK contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Memantina LEK

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis

La dosis recomendada de Memantina LEK en pacientes adultos y ancianos es de 20 mg administrados una vez al día. Para reducir el riesgo de efectos adversos, esta dosis se alcanza gradualmente siguiendo el siguiente esquema diario:

semana 1	medio comprimido de 10 mg
semana 2	un comprimido de 10 mg
semana 3	un comprimidos y medio de 10 mg
semana 4 y siguientes	dos comprimidos de 10 mg o uno comprimido de 20mg una vez al día

La dosis normal de inicio es de medio comprimido de 10mg una vez al día (1 x 5mg) la primera semana. Se aumenta un comprimido de 10mg al día (1 x 10 mg) la segunda semana y a 1 comprimido y medio de 10mg una vez al día en la tercera semana. De la cuarta semana en adelante, la dosis normal es de 2 comprimidos una vez al día (1x 20 mg).

Posología para pacientes con insuficiencia renal

Si padece problemas de riñón, su médico decidirá la dosis apropiada para su condición. En este caso, su médico debe controlar periódicamente su función renal.

Administración

Memantina LEK debe administrarse por vía oral una vez al día. Para sacar el máximo provecho de su medicación, deberá tomarla todos los días y a la misma hora. Los comprimidos se deben tragar con un poco de agua. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

Duración del tratamiento

Continúe tomando Memantina LEK mientras sea beneficioso para usted.. El médico debe evaluarlos efectos de su tratamiento periódicamente.

Si toma más Memantina LEK del que debe

- En general, tomar una cantidad excesiva de Memantina LEK no debería provocarle ningún daño. Puede experimentar un aumento de los síntomas descritos en la sección 4 “Posibles efectos adversos”.
- Si toma una sobredosis de Memantina LEK, póngase en contacto con su médico o pida consejo médico, ya que podría necesitar atención médica.

Si olvidó tomar Memantina LEK

- Si se da cuenta de que ha olvidado tomar su dosis de Memantina LEK, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicina, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En general los efectos adversos se clasifican de leves a moderados.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Dolor de cabeza, somnolencia, estreñimiento, pruebas de la función del hígado elevadas, vértigo, alteración del equilibrio, falta de aliento, tensión alta e hipersensibilidad al medicamento.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Cansancio, infecciones por hongos, confusión, alucinaciones, vómitos, alteración de la marcha, insuficiencia cardíaca y formación de coágulos en el sistema venoso (trombosis/tromboembolismo venoso)

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Convulsiones.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Inflamación del páncreas, hepatitis (inflamación del hígado) y reacciones psicóticas.

La enfermedad de Alzheimer se ha relacionado con depresión, ideación suicida y suicidio. Se ha informado de la aparición de éstos acontecimientos en pacientes tratados con memantina.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente los a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Memantina LEK

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento memantina después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y en el blister después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No se precisan condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Memantina LEK

- El principio activo es hidrocloreuro de memantina
Cada comprimido contiene 10 mg de hidrocloreuro de memantina que equivalen a 8,31 mg de memantina.
Cada comprimido contiene 20 mg de hidrocloreuro de memantina que equivalen a 16.62 mg de memantina.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio,

10mg:

Cubierta del comprimido: Alcohol polivinílico, macrogol 3350, dióxido de titanio (E 171), talc, óxido de hierro amarillo (E 172)

20mg:

Cubierta del comprimido: Alcohol polivinílico, macrogol 3350, dióxido de titanio (E 171), talc, óxido de hierro amarillo (E 172), óxido de hierro rojo (E172)

Aspecto del producto y contenido del envase

Memantina LEK 10mg comprimidos recubiertos con película se presenta en comprimidos recubiertos con película de forma ovalada y color amarillo ranurados en una cara. El comprimido se puede dividir en dosisiguales.

Memantina LEK 20mg comprimidos recubiertos con película se presenta en, oval comprimidos recubiertos con película ovalados y de color rojo pálido ranurados en una cara. La ranura no está diseñada para romper el comprimido.

Memantina LEK 10mg comprimidos recubiertos con película están disponibles en blisters en Aluminio-PVC/PVDC de 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 y 112 comprimidos.

Memantina LEK 20mg comprimidos recubiertos con película están disponibles en blisters en Aluminio-PVC/PVDC de 28, 30, 42, 50, 56, 98 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Pharmathen S.A., 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Grecia

Fabricante

Pharmathen S.A , 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Grecia

Pharmathen International S.A., Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Grecia
Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Eslovenia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Sandoz n.v./s.a.

Tél/Tel: +32 2 722 97 81

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: + 370 5 2636 037

България

Sandoz d.d Representative office

Тел.: + 359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz n.v./s.a.

Tel: + 32 2 722 97 81

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: ++420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: + 36 1 430 2896

Danmark

Sandoz A/S

Tel: + 45 6395 1000

Malta

Cherubino LTD

Tel: + 356 21 343 270

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: + 49 08024 902-4513

Eesti

Sandoz d.d. Estonia
Tel: + 372 6652405

Ελλάδα

Sambrook Pharmaceuticals Med SA
800 110 0333 (χωρίς χρέωση) / +30-210-
8194280

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: + 34 91 740 12 92

France

Sandoz
+33 1 49 64 48 21

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

ROWEX LTD
Tel: + 353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: + 39 02 96 54 3483

Κύπρος

P.T.Hadjigeorgiou Co Ltd
Τηλ: + 357 – 25372425

Latvija

Sandoz d.d. representative office Latvia.
Tel: + 371 6789 2006

Tel: + 31 (0)36 5241600

Norge

Sandoz A/S
Tlf: + 45 6395 1000

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: + 43 5338 200

Polska

Lek S.A.
Tel.: + 48 /22/ 549 15 43, +48 /22/ 549 07 24

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: + 351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL Romania
Tel: + 40 21 407 51 83

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Tel: + 386 1 580 3327

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizacna zlozka
Tel: + 421-2/48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: + 45 6395 1000

Sverige

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: + 44 1276 698020

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.