

EBIXA® 10 mg- EBIXA® 20 mg
MEMANTINA Clorhidrato
Comprimidos Recubiertos

Industria Alemana
Venta con fórmula facultativa

COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de EBIXA® 10 mg contiene:

Clorhidrato de Memantina 10 mg (equivalente a 8,31 mg de Memantina); Excipientes: Celulosa Microcristalina 131,750 mg, Croscarmelosa de Sodio 6,750 mg, Sílice Coloidal Anhidro 0,750 mg, Estearato de Magnesio 0,750 mg, Recubrimiento: Hipromelosa 3,750 mg, Dióxido de Titanio E171 1,800 mg, Macrogol 400 0,375 mg, Óxido de Hierro Amarillo E172 0,075 mg.

Cada comprimido de EBIXA® 20 mg contiene:

Clorhidrato de Memantina 20 mg (equivalente a 16,62 mg de Memantina); Excipientes: Celulosa Microcristalina 263,50 mg, Croscarmelosa de Sodio 13,50 mg, Sílice Coloidal anhidro 1,50 mg, Estearato de Magnesio 1,50 mg; Recubrimiento: Hipromelosa 7,50 mg, Dioxido de Titanio E171 3,3984 mg, Macrogol 400 0,750 mg, Óxido de Hierro Rojo E172 0,2004 mg, Óxido de Hierro Amarillo E172 0,1512 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor No Competitivo del Receptor N-metil-D-Aspartato (NMDA). (Código ATC: N06DXO1)

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Coadyuvante alternativo en el manejo de los trastornos degenerativos cerebrales leves a moderados del anciano. Tratamiento sintomático de los trastornos cognitivos en pacientes con demencia senil tipo Alzheimer de estadio moderado a severo.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Mecanismo de Acción y Propiedades Farmacodinámicas

Existe cada vez una más clara evidencia 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. La constante activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) del sistema nervioso central por el aminoácido excitatorio glutamato ha sido considerado contribuir a la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer.

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente del 100%. La t_{max} está entre 3 y 8 horas. No hay indicios sobre 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 inter-individuales. 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 (9-11 L/Kg).

Alrededor del 45% de Memantina se encuentra unida a las 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 isómera de 4- y 6-hidroxi-memantina y 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Estos metabolitos muestran mínima actividad antagonista NMDA. No se ha detectado in vitro un rol significativo en el metabolismo catalizado por la 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 mono-exponencial con un t_{1/2} terminal de 60 a 100 horas. En voluntarios con función renal normal, el clearance total (Cl_{tot}) asciende a 170 ml/min/1,73 m² y parte del clearance 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 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo). La alcalinización de la orina se puede producir por cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de dieta carnívora a dieta vegetariana, o por una ingesta masiva de reguladores gástricos alcalinizantes.

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos cognitivos en pacientes con demencia tipo Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados (por ejemplo DSM IV o NINDS-ADRDA). Se recomienda iniciar la terapia sólo cuando un cuidador o familiar este disponible para monitorear regularmente la administración del fármaco en forma correcta.

Coadyuvante alternativo en el manejo de los trastornos degenerativos cerebrales leves a moderados del anciano. Tratamiento sintomático de los trastornos cognitivos en pacientes con demencia tipo Alzheimer de estadio moderado a severo

Adultos: Se requiere de un ajuste de la dosis.

La dosis máxima diaria es de 20 mg al día. Para reducir el riesgo de sufrir efectos indeseados, la dosis de mantenimiento se alcanza incrementando la dosis 5 mg cada semana durante las primeras 3 semanas de la siguiente manera. Para realizar este ajuste de dosis existen comprimidos con diferentes dosis (comprimidos conteniendo 10 mg y 20 mg de Memantina Clorhidrato).

Semana 1 (día 1-7):

El tratamiento se inicia con 5 mg por día (la mitad de un comprimido de 10 mg) durante la primera semana.

Semana 2 (día 8-14):

En la segunda semana de tratamiento se debe tomar 10 mg por día (un comprimido de 10 mg).

Semana 3 (día 15-21):

En la tercera semana de tratamiento se debe tomar 15 mg por día (un comprimido y medio de 10 mg).

A partir de la Semana 4:

El paciente debe tomar 20 mg por día.

Dosis de Mantenimiento: La dosis recomendada de mantenimiento es de 20 mg por día.

Ancianos: Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años de edad es de 20 mg por día, tal como se describió anteriormente.

Niños y adolescentes menores de 18 años: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Memantina en niños y adolescentes, por lo cual no debe utilizarse en menores de 18 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con función renal normal a débilmente afectada (niveles de creatinina sérica de 50 – 80 ml/min), no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30- 49 ml/min), la dosis diaria se debe reducir a 10 mg por día. Si se tolera bien después de por lo 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 (clearance de creatinina de 5-29 ml/min.) la dosis diaria debe ser de 10 mg al día.

Pacientes con 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 Ebixa a pacientes con insuficiencia hepática grave.

CONTRAINDICACIONES

Memantina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Estados graves de confusión mental e insuficiencia hepática severa. Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Información para pacientes y cuidadores: el cuidador debe ser instruido acerca de la administración recomendada (dos veces por día para dosis mayores a 5 mg diarios) y del ajuste de dosis (intervalo mínimo de una semana entre cada incremento de dosis).

Las recomendaciones o resultados obtenidos de los estudios clínicos en pacientes con demencia tipo Alzheimer no debieran ser extrapolados a las personas con deterioro cognitivo leve.

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

Condiciones Genito-Urinarias: Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario (véase Propiedades Farmacocinéticas "Eliminación") requieren de un control riguroso del paciente, pues la eliminación urinaria de la Memantina podría hallarse disminuida, resultando en un incremento plasmático del fármaco. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de dieta carnívora a dieta vegetariana, o una ingesta masiva de reguladores 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*.

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

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Hepática: ver Posología y Modo De Administración.

Insuficiencia Renal: ver Posología y Modo De Administración.

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

Carcinogénesis, Mutagénesis y Desordenes de la Fertilidad: La Memantina no evidenció potencial genotóxico cuando se evaluó en ensayos de mutación reversa *in vitro* en *S. typhimurium* o *E. coli*; en ensayos de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos y en ensayos de citogenética *in vivo* realizado en ratas y ratones.

No se observó daños en la fertilidad y reproducción cuando fue administrado oralmente en ratas en dosis de hasta 18 mg/Kg/día.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre la administración de Memantina durante el embarazo. Estudios con animales indican un riesgo potencial de disminución del crecimiento intrauterino a niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición en humanos. El riesgo potencial para humanos es desconocido. Memantina está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si Memantina se excreta a través de la leche materna pero, teniendo en cuenta la lipofilia del principio activo, es probable que así sea. La administración de Memantina está contraindicada durante la lactancia. Si el médico considera necesaria la administración de la Memantina, se deberá suspender la lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

La enfermedad de Alzheimer afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Además, EBIXA® presenta una influencia de leve a moderada sobre la capacidad de conducción y de utilizar maquinarias, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios que, hasta no observar el efecto del fármaco, no deberán conducir un vehículo o manejar maquinarias.

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 por el tratamiento concomitante con antagonistas de NMDA como la Memantina. Los efectos de los barbitúricos, de los neurolépticos y antipsicóticos pueden verse reducidos. 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.
- Antagonistas de la N-Metil-D-Aspartato (NMDA): Se debe evitar el uso concomitante de Memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis fármaco-tóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas de NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano. (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo). Existe también un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.
- Los efectos de las drogas antimuscarínicas pueden verse potenciadas cuando son co-administradas con Memantina.
- Los efectos de la Selegilina pueden verse aumentados cuando es co-administrado con Memantina.
- Drogas eliminadas por mecanismos de la vía renal: Puesto que la Memantina es parcialmente eliminada a través de la secreción tubular, la co-administración de drogas que utilizan el mismo sistema catiónico renal, incluyendo la cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, podrían potencialmente alterar los niveles plasmáticos de estos fármacos.
- 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.
- Siendo que la unión a proteínas plasmáticas de la Memantina es baja (45 %), es improbable que exista interacción con drogas que están altamente unidas a las proteínas plasmáticas, tal como la digoxina.
- 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, 3A4, la monooxigenasa flavínica, la epóxido hidrolasa ni la sulfación in vitro (véase también Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

EFFECTOS ADVERSOS

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con EBIXA® y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con EBIXA® 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 EBIXA® 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%).

Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla proceden de los ensayos clínicos realizados con EBIXA® y de la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos usando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del Sistema Inmune	Frecuentes	Hipersensibilidad al fármaco
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Alteración de la marcha
	Muy raras	Convulsiones
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
	Poco frecuentes	Vómitos
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis ²
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos respiratorio, torácico y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
	Poco frecuentes	Trombosis venosa/tromboembolismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Fatiga
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Somnolencia
	Poco frecuentes	Confusión
	Poco frecuentes	Alucinaciones ¹
	Frecuencia no conocida	Reacciones psicóticas ²

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 post-comercialización, se ha notificado la aparición de éstos acontecimientos en pacientes tratados con EBIXA®.

SOBREDOSIS

Solo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización.

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento. Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo. Si tiene alguna duda, consulte a su médico. Este medicamento se lo han recetado a Usted personalmente sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas. Puede perjudicarles, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

Antes De Tomar EBIXA:

Antes de tomar EBIXA es importante que lea las siguientes secciones y comente con su médico cualquier pregunta que le pueda surgir. Su cuidador puede asistirle con cualquier detalle que desee comentar.

Tenga especial cuidado con EBIXA:

Informe a su médico si tiene antecedentes de crisis epilépticas (ataques convulsivos); si ha sufrido recientemente un infarto de miocardio (ataque al corazón), si sufre enfermedad cardíaca congestiva o si tiene la presión arterial elevada sin supervisión médica.

Si padece insuficiencia renal (problemas en los riñones), 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 inducir la anestesia), dextrometorfano (fármaco para tratar la tos) y otros antagonistas del NMDA.

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

Toma de EBIXA con los alimentos y bebidas:

Debe informar a su médico si recientemente ha cambiado o tiene la intención de cambiar su dieta de manera drástica (por ejemplo de dieta normal a dieta vegetariana estricta) o afecciones renales, ya que su médico puede tener que ajustar la dosis del medicamento.

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

Conducción y uso de maquinarias:

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir y usar maquinarias con seguridad. Asimismo, EBIXA puede alterar su capacidad de reacción.

Toma de otros medicamentos:

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si ingresa en un hospital, hágale saber a su médico que está tomando EBIXA.

Como Tomar EBIXA:

Siempre tome EBIXA tal como su médico se lo ha indicado. Para obtener el beneficio de su medicamento debe tomarlo regularmente todos los días. Debe consultar a su médico si tiene alguna duda.

Si olvida tomar EBIXA:

Si se da cuenta que olvidó tomar su dosis de EBIXA, espere y tome la próxima dosis a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar la dosis que olvidó.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

EBIXA (Clorhidrato de Memantina) 10 mg - 20 mg Comprimidos Recubiertos: Conservar a temperaturas inferiores a 30°C, en su envase y empaque original.

PRESENTACION

EBIXA (Clorhidrato de Memantina) 10 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos.

EBIXA (Clorhidrato de Memantina) 20 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos.

Al igual que otros medicamentos mantener fuera del alcance de los niños.

EBIXA (Clorhidrato de Memantina) 10 mg - 20 mg Comprimidos Recubiertos es elaborado por Rottendorf Pharma GmbH, Ostenfelder Strasse 51-61, D-59320 Ennigerloh, Alemania

Acondicionado por: Merz Pharmaceuticals GmbH & Co., Eckenheimer Landstr. 100, 60318 Frankfurt am Main, Alemania.

Distribuido por: H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK-2500, Valby, Dinamarca.

Importado y comercializado por:

LUNDBECK COLOMBIA S.A.S.

Carrera. 7 No. 71-52 Torre B, Piso 9, Bogotá, D.C.,

Colombia 110231

Tel.: +571 313 7800 extension 219

10 mg: Registro Sanitario INVIMA N° 2019M- 0010306-R1.

20 mg: Registro Sanitario INVIMA N° 2019M- 0010305-R1.

Información para Prescribir Amplia

Ebixa® Memantina Tableta

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA: Ebixa®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA: Memantina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Tableta

Cada tableta contiene:

Clorhidrato de memantina10 mg y 20 mg

Excipiente cpb..... 1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Neuroprotector, antagonista de los receptores de NMDA.

Demencia degenerativa tipo Alzheimer.

Demencia vascular/multiinfarto.

Formas mixtas de demencia degenerativa y vascular.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Absorción: Después de la administración oral se registraron niveles sanguíneos máximos a las 4 ± 2 horas.

Distribución y metabolismo: En su distribución tanto en órganos como en tejidos la memantina presenta una afinidad diversa, sin que se acumulen cantidades residuales dignas de mención.

La memantina prácticamente no se fija a la albúmina humana (menos del 10%) ni tampoco a las proteínas del plasma fresco.

El metabolismo de la memantina fue investigado en el humano, encontrándose que cantidades mínimas se hidroxilan siendo excretada la memantina en forma inalterada por el riñón preponderantemente, y en mínimas cantidades por las heces fecales.

Excreción: en el humano la excreción, es bifásica, después de una dosis única oral de 20 mg.

Se determinó para la primera fase una vida media de entre 4 y 9 horas y para la segunda fase una de entre 40 y 65 horas. La evolución de la excreción y los niveles sanguíneos



Lundbeck México, S. A. de C. V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

observados en más de 50 pacientes durante un periodo de 6 meses muestra que, en la función renal normal, no es de esperar acumulación tisular. Después de suspender la medicación, la excreción se mantiene cuantitativamente en forma prácticamente inalterada.

Mecanismo de acción: Efectos sobre la acción dopaminérgica: Estudios in vitro acerca del nivel de la dopamina y sus metabolitos en todo el cerebro en sus diferentes regiones, han demostrado que después de la administración de la memantina se incrementa el recambio de dopamina. Los estudios realizados en cortes cerebrales, sinaptosomas o células, han indicado que solamente altas concentraciones de memantina aumentan la liberación de dopamina basal estimulada eléctricamente; si bien la memantina es dopaminérgica desde el punto de vista funcional, no actúa por influencia directa sobre la transmisión dopaminérgica. Efectos sobre la transmisión glutamatérgica: los estudios realizados acerca de LTP (Long-term potentiation) indican una influencia de la memantina sobre la transmisión glutamatérgica.

Las investigaciones realizadas hasta el momento confirman efectos directos e indirectos de la memantina, en concentraciones que son significativas in vivo, observándose los siguientes resultados:

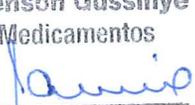
Unión de la memantina al receptor PCP en concentraciones macromolares bajas: La memantina compite por los sitios de unión para el MK-801 (antagonista competitivo del NMDA), en el tejido cerebral post-mortem; reduce la formación de cGMP inducida por el NMDA, así como la influencia de cationes inducida por el NMDA en ausencia de Mg, e incrementa la respuesta eléctrica postsináptica luego de una única estimulación eléctrica en cortes del hipocampo. La respuesta puede ser bloqueada con antagonistas del AMPA; también potencia la influencia de la D-serina sobre la potenciación de largo plazo.

La memantina no se une a sitios de unión de glutamato o aspartato, y tampoco bloquea el canal del receptor NMDA en presencia de magnesio.

Los resultados obtenidos indican que la influencia de la memantina sobre la transmisión glutamatérgica depende del estado funcional de las neuronas pre y postsinápticas de la sinápsis glutamatérgica y de la concentración de la memantina en el intersticio sináptico. Con la liberación masiva de glutamato se abren canales asociados de NMDA, y la memantina puede bloquear estos canales mediante interacciones con las proteínas del canal; de este modo la memantina protege a la neurona de la acción excitotóxica del glutamato.

La memantina es un bloqueador no competitivo del receptor de NMDA. Este grupo de antagonistas muestran una dependencia de uso ("use dependency"), es decir, que el bloqueo del canal será más eficiente en medida que la despolarización de la neurona postsináptica sea mayor (y con ello, se debilita el bloqueo de Mg²⁺).

Cuando la liberación de glutamato es fisiológica o subóptima, su disponibilidad en el receptor AMPA es incrementada por la memantina.

UNI^{VER}ERIX
M. en M.M. Tania Stephenson Gussinyé
Dictaminador Médico de Medicamentos
Fecha 21 OCT 2021
Firma 

UNI^{VER}ERIX
QFB. Bárbara Alejandra Yáñez Osorio
Dictaminador Químico
Fecha 21 OCT 2021
Firma 



Lundbeck México, S. A. de C. V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

Los datos de unión relativos al glutamato y al aspartato, no indican una interacción directa con el receptor AMPA. Es más probable que la memantina actúe en forma indirecta por ejemplo, sobre la reabsorción de glutamato dependiente de sodio en la neurona presináptica y/o sobre la reducción de la inhibición GABA-érgica de la neurona postsináptica.

Ambos efectos son concebibles; dado que la memantina puede bloquear los canales de sodio activados por el voltaje, así como los neurotransmisores y los canales de Cl⁻, controlados por GABA. Estudios acerca de la LTP (Long term potentiation) indican que la memantina incrementa tanto la inducción como el mantenimiento de la LTP.

En la inducción interviene una cooperación entre receptores AMPA y NMDA, mientras que en el mantenimiento intervienen exclusivamente los receptores AMPA.

El efecto de la memantina sobre la LTP se debe a diferentes afinidades de la memantina. A concentraciones bajas, la memantina actúa preferentemente sobre la transmisión mediada por el AMPA. Esto promueve la despolarización de la neurona postsináptica y, en consecuencia, activa la transmisión dependiente del NMDA. Además se identifica la unión de moduladores alostéricos del complejo del receptor NMDA como por ejemplo la glicina o la D-serina, que a su vez facilita la transmisión mediada por el NMDA.

Solamente en presencia de una liberación masiva de glutamato y a concentraciones de memantina mayores, pero aún así alcanzables en el hombre "in vivo", la sustancia actúa preferentemente sobre el canal asociado de NMDA, el cual se bloquea.

6. CONTRAINDICACIONES:

Estados de confusión graves, así como epilepsia. La administración simultánea de amantadina constituye una contraindicación relativa. Hepatopatías graves que cursen con insuficiencia hepática e insuficiencia renal grave.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

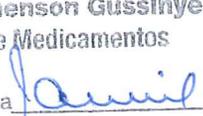
7. PRECAUCIONES GENERALES:

Este fármaco puede modificar la habilidad de reacción, por lo que afecta la capacidad para la participación activa en el tráfico rodado o manejo de maquinaria.

Este medicamento está contraindicado en insuficiencias hepática y renal graves, así como en estados de confusión graves.



INSTITUTO FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN Y PROMOCIÓN DE LOS SERVICIOS SANITARIOS

UNIVERIX
M. en M.M. Tania Stephenson Gussinyé
Dictaminador Médico de Medicamentos
21 OCT 2021
Fecha _____ Firma 

UNIVERIX
QFB. Bárbara Alejandra Yáñez Osorio
Dictaminador Químico
21 OCT 2021
Fecha _____ Firma 

Lundbeck México, S. A. de C. V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo

No se dispone de experiencia suficiente acerca del uso en el embarazo. La experimentación animal no proporcionó indicios de efectos embriotóxicos/teratogénicos.

Lactancia:

Es probable que la sustancia pase a la leche materna, por lo que no se recomienda su uso durante estos periodos.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas enumeradas en la Tabla que se muestra a continuación, han sido acumuladas en los estudios clínicos con Ebixa® y desde su introducción en el mercado.

Las reacciones adversas se clasificaron conforme a la clase de órgano del sistema usando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).



CLASIFICACIÓN POR ÓRGANOS Y SISTEMAS	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
Infecciones e infestaciones	Poco común	Infecciones por hongos
Trastornos del sistema inmunológico	Común	Hipersensibilidad al fármaco
Trastornos psiquiátricos	Común	Somnolencia
	No común	Confusión
	No común	Alucinaciones ¹
	No conocido	Reacciones psicóticas ²
Trastornos del sistema nervioso	Común	Mareos
	Común	Trastornos del equilibrio
	No común	Perturbación al caminar
	Muy raro	Convulsiones
Trastornos cardíacos	No común	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión
	No común	Trombosis venosa / Tromboembolismo
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Común	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Común	Estreñimiento
	Poco común	Vómito
	No conocido	Pancreatitis ²
Trastornos hepatobiliares	Común	Resultado elevado de las pruebas de función hepática
	No conocido	Hepatitis
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Cefalea
	No común	Fatiga

UNIVERIX
QFB. Bárbara Alejandra Yáñez Osorio
 Dictaminador Químico
 21 OCT 2021
 Firma: 
 Fecha

UNIVERIX
M. en M.M. Tania Stephenson Cussinyé
 Dictaminador Médico de Medicamentos
 21 OCT 2021
 Firma: 
 Fecha

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

² Se han reportado casos aislados en la experiencia posterior a la comercialización.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

La memantina puede potenciar la acción y los efectos secundarios de anticolinérgicos, L-dopa y agonistas dopaminérgicos (por ejemplo bromocriptina). Debe evitarse la prescripción conjunta de memantina con otros medicamentos con acción sobre NMDA (amantadina, ketamina, dextrometorfano). La administración simultánea de memantina con agentes antiespasmódicos, dantroleno o baclofeno, puede modificar sus efectos, por lo que se debe ajustar la dosis.

Los efectos de barbitúricos y neurolépticos pueden ser reducidos al administrarse con memantina. Aquellos medicamentos con vía de eliminación catiónica renal (cimetidina,



Lundbeck México, S. A. de C. V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

ranitidina, quinidina, quinina, nicotina) pueden incrementar la concentración sérica de memantina. Lo contrario sucede cuando se administran conjuntamente memantina e hidroclorotiazidas.

Memantina no inhibió *in vitro* las fracciones CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

Resultado elevado de prueba de función hepática.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

No existen reportes que señalen algún efecto de la memantina sobre la fertilidad, o bien que posea efectos cancerígenos. Tampoco hay reportes que señalen teratogenicidad.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Posología

El diagnóstico deberá efectuarse acorde a las directrices vigentes. La tolerancia y dosificación de memantina deberá ser revalorada regularmente, preferiblemente dentro de los tres meses después de iniciar el tratamiento. A partir de entonces, el beneficio clínico de memantina y la tolerancia del paciente al tratamiento deberán ser revaloradas regularmente acorde a las directrices clínicas vigentes. El tratamiento de mantenimiento se puede continuar siempre y cuando el beneficio terapéutico sea favorable y el paciente tolere el tratamiento con memantina. Se deberá considerar la discontinuación del tratamiento con memantina cuando ya no se presente evidencia del efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

Adultos y mayores de 18 años:

La adaptación del paciente se hará en forma individual con una administración gradual lenta al principio del tratamiento. La tolerancia y la dosis de memantina será evaluada de manera periódica tanto al inicio como en periodos subsecuentes a los 3 primeros meses de tratamiento, con tanta regularidad como la imagen clínica del paciente lo permita y los lineamientos terapéuticos correspondientes. La discontinuación se contemplará ante una intolerancia evidente o una respuesta clínica inadecuada.

Las tabletas serán ingeridas sin masticarse y con líquido, con las comidas. La última ingestión debe realizarse, en lo posible antes de finalizar la tarde.

Si no se prescribe de otro modo, se recomienda el siguiente esquema posológico:

Síntomas cerebrales de origen motor y psíquico (por ejemplo demencia):



Lundbeck México, S. A. de C. V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

1a. semana: hasta 5 mg / día; 2a. semana: hasta 10 mg / día; 3a. semana: 15-20 mg / día.

Dosis de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal:

La dosis de mantenimiento debe adaptar igualmente según la eficacia clínica, bajo control de la función renal.

Dosis recomendada para el síndrome demencial
1a. semana hasta 5 mg/día
2a. semana hasta 10 mg
3a. semana 15-20 mg/día
En caso necesario, la dosis se puede incrementar en forma semanal en 10 mg. Hasta un total de 20 mg por día.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

Las manifestaciones clínicas relacionadas con la sobredosificación son prácticamente las mismas que se presentan con los efectos adversos, pero con mucho mayor intensidad, siendo las más frecuentes mareo, ataxia, hiperexcitabilidad de reflejos osteotendinosos, opresión cefálica y sequedad de mucosas.

En caso de ingesta accidental o sobredosificación se sugiere lavado gástrico energético y medidas de sostén convencionales.

15. PRESENTACIONES:

Caja de cartón con 14, 28 o 56 tabletas de 10 o 20 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Consérvese a no más de 30°C. Consérvese la caja bien cerrada.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

- Su venta requiere receta médica.
- No se deje al alcance de los niños.
- No se use durante el embarazo y la lactancia.
- No se administre en menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y SafetyLuMexico@lundbeck.com.
Literatura exclusiva para médicos.



UNIVERIX
 Dr. en M.C. Tania Stephenson Gussinyé
 Dictaminador Médico de Medicamentos
 Fecha: 21 OCT 2021 Firma: *Tania*

UNIVERIX
 QFB. Bárbara Alejandra Yáñez Osorio
 Dictaminador Químico
 Fecha: 21 OCT 2021 Firma: *[Signature]*

Lundbeck México, S. A. de C. V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Hecho en Alemania por:

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder **Strasse** 51 - 61,
Ennigerloh, **Nordrhein-Westfalen**,
59320, Alemania.

Importado y Distribuido por:

Lundbeck México S.A. de C.V.
Av. Gustavo Baz No. 109-113 Puerta 26
Col. San Pedro Barrientos,
C.P. 54010, Tlalnepantla, México, México.

Para:

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
D-60318 Frankfurt, Alemania.

Representante legal:

Lundbeck México, S.A de C.V.
Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre
Manacar, Col. Insurgentes Mixcoac, C.P. 03920,
Benito Juárez, Ciudad de México, México.

Acondicionado por:

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9, Valby,
2500, Dinamarca.
ó

Acondicionado por:

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Ludwigstrasse 22, Reinheim,
Hessen, 64354, Alemania.

19. No. DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARIA:

Reg. No. 297M2002 SSA IV



COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS

