

**Läkemedel:** Memantin (Ebixa)  
**Företag:** Lundbeck AB  
**Godkänt för försäljning:** 2002-05-06  
**Publicerat på Janus webb:** 2003-03-17



### Utlåtande från expertgruppen för geriatriska sjukdomar

Memantin har funnits tillgängligt som läkemedel i Tyskland ett tiotal år. Få kliniska studier finns publicerade avseende behandling vid Alzheimers sjukdom, varför behandling med läkemedlet av andra än läkare med specialiserade kunskaper rörande minnessjukdomar för närvarande inte rekommenderas.

# Blygsam effekt av Ebixa vid behandling av Alzheimers demens

## Sammanfattning

Memantin är ett läkemedel avsett för patienter med måttligt svår till svår Alzheimers demens (AD), till skillnad från acetylkolinesterashämmarna. Få och ofullständigt publicerade studier (en publicerad studie och ett abstract) finns avseende behandling av AD.

Studielängden är kort (tre respektive sex månader) och patientmaterialen begränsade (79 + 252 patienter). Den kliniska effekten är blygsam. Långtidsuppföljning samt studier av kombinationsbehandling med kolinesterashämmare saknas. Dosresponsstudier önskas. Dokumentationen för memantin vid symptomatisk behandling av AD är i dagsläget ringa.

## Bakgrund

Den 6 maj 2002 godkändes ett nytt läkemedel inom EU avsett för patienter med Alzheimers demens. Läkemedlet marknadsförs i Sverige under namnet Ebixa (memantin).

Memantin, ett derivat av amantadin, är en icke-kompetitiv N-metyl-D-aspartat (NMDA)-receptorantagonist vilket innebär en ny behandlingsprincip av AD. Tidigare registrerade läkemedel på marknaden (för närvarande tre preparat) är acetylkolinesterashämmare godkända för symptomatisk behandling av mild till måttligt svår demens av Alzheimerstyp. Indikationen för behandling med memantin är patienter med måttligt svår till svår AD [1].

Hypotesen som ligger till grund för att använda en NMDA-receptorantagonist vid AD är att neuronala skador orsakas av ett ökat inflöde av kalcium in i neuronerna genom jonkanalerna. En grupp receptorer i CNS är glutamatreceptorerna varav en huvudtyp är NMDA-receptorer.

En ökad aktivering av NMDA-receptorerna ökar inflödet av kalcium och natrium överstimulering neuronal skada eller neuronöd.

Memantin har funnits på den tyska marknaden sedan 1982 för behandling av bland annat Parkinsons sjukdom, cerebral och perifer spasticitet och för cerebral aktivering hos patienter med kognitiva defekter.

## Farmakologiska data

Hos människa förekommer cirka 80 procent i cirkulationen som modersubstans. De huvudsakliga metaboliterna (N-3,5-dimetyl-glutadan och 1-nitroso-3,5-dimetyl-adamantan) uppvisar ingen NMDA-antagonistisk aktivitet. Ingen cytokrom P450-katalyserad metabolism har påvisats in vitro. Memantin elimineras monoexponentiellt med en terminal  $t_{1/2}$  på 60-100 timmar.

75-90 procent elimineras via njurarna, 10-25 procent via feces. Hos frivilliga med normal njurfunktion uppgår total clearance till 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Hos patienter med normal till lätt nedsatt njurfunktion (serumkreatininnivåer upp till 130 µmol/L) erfordras ingen dosreduktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 40-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) skall den dagliga dosen minskas till 10 mg /dag. Det finns inga uppgifter tillgängliga angående patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion [2].

### **Klinisk prövning**

Två randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier med effektdata på patienter med AD återfinns.

I den första studien behandlades 252 patienter [3] med måttlig till svår AD med memantin 10 mg x 2 eller placebo i sex månader. Primära effektmått var CIBIC-plus (Clinical Interview Base Impression of Change, poängskala 1-7) och ADCS-ADL (Alzheimers Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living, poäng 0-54).

För det globala effektmåttet CIBIC-plus sågs ingen signifikant skillnad mellan grupperna (skillnaden var 0,25 poäng, ns).

Det funktionella effektmåttet ADCS-ADL utföll signifikant till memantins fördel, med en skillnad på 2,06 poäng. (p=0,022). Det sekundära kognitiva effektmåttet SIB (Severe Impairment Battery, poäng 0-100) uppvisade en signifikant skillnad på 5,91 poäng (p<0,001).

Denna studie finns endast tillgänglig som abstract och mötesrapport, ovanstående är hämtat från Läkemedelsverkets monografi om Ebixa [1].

### **Små skillnader**

Även om signifikanta skillnader erhålls i det funktionella och i det kognitiva (däremot ej i det globala) effektmåttet, är skillnaden i poäng liten. Noteras bör att av 252 patienter fullföljde 181 behandlingen, resten avbröt på grund av biverkningar och vägran att fortsätta deltagandet (närmare information angående detta fås inte fram). Data har behandlats enligt "Intention to treat-analys"(ITT) med Last Observation Carried Forward (LOCF), vilket kan medföra en skev bild vid behandling av en degenerativ progredierande sjukdom.

Den andra studien [4] inkluderade 167 patienter med MMSE<10 (Mini-Mental State Examination) varav 79 patienter med AD (övriga hade vaskulär demens). Patienterna randomiserades till 10 mg memantin eller placebo dagligen i tre månader. Primära effektmått var dels CGI-C (Clinical Global rating Impression of Change, skalsteg 1-7) dels BPG (Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients, fyra subskalor, 35 delkomponenter) (undergrupp vårdberoende).

En subgruppsanalys gjordes på patienter med AD. Av 166 patienter (en patient dog innan medicineringen påbörjats) fullföljde 151 studien (TPP). Sju patienter i memantingruppen och

åtta i placebogrupperna exkluderades på grund av att de avbröt medicineringen eller hade protokollavvikelser. Analys av primära effektmått har skett enligt ITT.

Ett positivt svar i CGI (sjugradig skala) sågs hos 73 procent (n=60) i memantingruppen jämfört med 46 procent (n=38) i placebogrupperna ( $p < 0,001$ ) oberoende av demensens etiologi. För patienter med AD var motsvarande siffror 73 procent (n=30) i memantingruppen respektive 42 procent (n=16) i placebogrupperna.

Studeras graden av förbättring hos de patienter som svarade på behandlingen framgår det att av dessa 60 patienter, blev 43 patienter "minimalt förbättrade", 17 "mycket förbättrade" men ingen "våldigt mycket förbättrad" (jämförbara siffror i placebogrupperna var 29, 9, 0).

I BGP (subskala "vårdberoende"), betraktades en förbättring på  $>15$  procent som kliniskt signifikant och definierar patienten som en "responder". För alla patienter (vaskulär demens samt AD, n=151, TPP) var andelen "responders" i memantingruppen 65,3 procent (n=49) jämfört med 39,5 procent (n=30) i placebogrupperna. Antalet patienter som inte svarade på behandlingen var 26 stycken i memantingruppen respektive 46 i placebogrupperna. Medelvärde (mean  $\pm$  SD) för BGP hos AD var  $-3,5 \pm 12,5$  (memantingruppen) mot  $-1,6 \pm 9,2$  (placebogrupperna).

## Biverkningar

Vanligaste biverkningarna (1-10%) bland patienter som fick memantin respektive placebo var hallucinationer (2,0 jämfört med 0,7%), förvirring (1,3 kontra 0,3%), yrsel (1,7 kontra 1,0%), huvudvärk (1,7 kontra 1,4%), och trötthet (1,0 kontra 0,3%) [2].

## Interaktioner

På grund av de farmakologiska effekterna och verkningsmekanismen för memantin kan följande interaktioner teoretiskt inträffa.

Verkningsmekanismen tyder på att effekterna av L-dopa, dopaminerga agonister och antikolinergika kan förstärkas genom samtidig behandling med NMDA-antagonister såsom memantin. Effekten av barbiturater och neuroleptika kan minska. Samtidig tillförsel av memantin och antispasmodika, dantrolen eller baklofen, kan förändra effekten av dessa och en dosjustering kan vara nödvändig.

Samtidig användning av memantin och amantadin bör undvikas på grund av risken för farmakotoxisk psykos (båda föreningarna är kemiskt besläktade NMDA-antagonister). Detsamma kan gälla för ketamin och dextrometorfan.

Det finns en publicerad fallrapport om en möjlig risk även för kombinationen memantin och fenytoin.

Andra läkemedel såsom cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin och nikotin som använder samma renala katjonaktiva transportsystem som amantadin, kan eventuellt också interagera med memantin med potentiell risk för ökade plasmanivåer.

Utsöndringen av hydroklortiazid kan eventuellt minska när memantin tillförs samtidigt med hydroklortiazid eller någon kombination med hydroklortiazid.

Memantin hämmar inte CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1,3A, flavinnehållande monooxygenas, epoxidhydroxylas eller sulfatering *in vitro* [2].

#### Fakta om Ebixa

**Indikation**

Behandling av måttligt svår till svår Alzheimers demens

**Dosering**

Underhållsdos 20 mg per dag (1 x 2) efter upptitrering

**Årskostnad**

Ett års tablettbehandling med underhållsdosen 20 mg/dag kostar 12 106 kronor [5].

Birgitta Norstedt Wikner  
Specialistläkare

Paul Hjemdahl  
Professor, verksamhetschef

Avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska sjukhuset

#### Referenser

1. Läkemedelsverket. Monografi om Ebixa 2002-06-13.
2. EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). European Public Assessment Report for Ebixa 2002-12-13.
3. Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH, Stoeffler A, Moebius H-J, and the Memantine Study Group. Treatment of advanced Alzheimer's disease with memantine, an NMDA antagonist: results of a 6-month multicenter randomised controlled trial. *Neurobiology of Aging* 2000;21 (1S): S1275
4. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia, results of the 9-M-best study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:135-46.
5. Uppgift från Apoteket AB dec 2002

---

#### Granskning av nya läkemedel – en ny tjänst på [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)

På uppdrag av Läksak, redovisar och kommenterar avdelningen för klinisk farmakologi på Karolinska sjukhuset tillgänglig dokumentation för nya läkemedel. Läksaks expertgrupper granskar utredningarna och bedömer läkemedlens kliniska värde. Tjänsten drivs av specialistläkare Birgitta Norstedt Wikner ([birgitta.wikner@ks.se](mailto:birgitta.wikner@ks.se)) i samarbete med redaktionen för Janus webb.