

Memantil 10/20

Memantine clorhidrato
10/20 mg



Baliarda

Venta bajo receta
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos

FORMULA:

Memantil 10:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Memantine clorhidrato 10,00 mg.

Excipientes: Ludipress, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca amarillo ocaso (CI 15985), c.s.p. 1 comprimido.

Memantil 20:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Memantine clorhidrato 20,00 mg.

Excipientes: Ludipress, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, povidona, propilenglicol, dióxido de titanio, óxido férrico pardo (CI 77491/ 77499), óxido férrico rojo (CI 77491), óxido férrico amarillo (CI 77492), c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Neuroprotector. Antidemencial.

INDICACIONES:

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de intensidad moderada a severa.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /

PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

Memantine es un antagonista no competitivo de los receptores de glutamato del subtipo NMDA, mecanismo por el cual inhibe el ingreso excesivo de calcio a la neurona, previniendo la neurotoxicidad.

Estudios *in vitro* han demostrado que memantine no afecta la inhibición reversible de la acetilcolinesterasa producida por donepecilo, galantamina o tacrina.

La eficacia de memantine, como monoterapia o tratamiento concomitante con donepecilo, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ha sido demostrada en dos estudios clínicos doble ciego, placebo controlados, que evaluaron tanto las funciones cognitivas como las actividades de la

vida diaria. En ambos estudios se produjeron mejoras estadísticamente significativas en los puntajes de las escalas SIB (Batería de Deterioro Severo) y ADCS-ADL (Inventario de las Actividades Cotidianas - Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer), en comparación con el grupo placebo.

En un tercer estudio clínico, doble ciego, de 12 semanas de duración, en pacientes con demencia severa, el tratamiento con memantine resultó estadísticamente superior a placebo en dos escalas de valoración independientes, CGI (Impresión Clínica Global) y BGP (Escala de Valoración del Comportamiento Geriátrico, subescala "dependencia de cuidados ajenos").

FARMACOCINETICA:

Absorción: administrado por vía oral, memantine es bien absorbido. Tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 100%. La C_{max} se alcanza, en promedio, luego de 3 a 7 horas de la toma. La farmacocinética es lineal dentro del rango de 10 a 40 mg. La administración simultánea con los alimentos no influye sobre la absorción.

Distribución: el volumen de distribución promedio es de 9-11 litros/kg y la unión a proteínas es baja (45%).

Metabolismo: memantine sufre metabolismo hepático. Las enzimas pertenecientes al citocromo P450 no juegan un rol importante en el metabolismo de memantine.

Eliminación: alrededor del 48% de la dosis administrada es eliminada sin cambios en la orina; el resto es metabolizado principalmente a metabolitos polares, farmacológicamente inactivos. La vida media de eliminación es de aproximadamente 60-80 horas. El clearance renal involucra secreción tubular activa regulada por reabsorción tubular dependiente del pH.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: luego de la administración de una dosis única de 20 mg, el ABC_{0-8} se incrementó un 4%, 60% y 115% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. La vida media de eliminación terminal se incrementó un 18%, 41% y 95% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: luego de la administración de una dosis de 20 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada, no se registraron cambios en la C_{max} ni en el ABC de memantine respecto a los valores de los voluntarios sanos. La vida media de eliminación terminal se incrementó un 16% en pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con voluntarios sanos.

Pacientes de edad avanzada: la farmacocinética de memantine en pacientes de este grupo es comparable a la de los jóvenes.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos apropiados (como DSM IV ó NINCDS-ADRDA).

Se recomienda iniciar la terapia con memantine sólo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente

la ingesta del fármaco en forma correcta.

La adecuación en los pacientes debe realizarse en forma individual. La tolerabilidad y la dosis se deben reevaluar de forma regular, preferentemente dentro de los tres meses posteriores al inicio del tratamiento.

El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras el beneficio terapéutico sea favorable y el paciente tolere el tratamiento. La interrupción del mismo debería considerarse cuando ya no se evidencie su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

Para reducir el riesgo de sufrir reacciones adversas, la dosis de mantenimiento se debe alcanzar de forma gradual, con aumento de dosis de la siguiente manera:

1^{ra} semana: 5 mg/día.

2^{da} semana: 10 mg/día.

3^{ra} semana: 15 mg/día.

4^a semana y siguientes: 20 mg/día.

Dosis de mantenimiento recomendada: 20 mg.

Todas las dosis mencionadas podrán administrarse, según criterio médico, en una toma o dividida en dos tomas diarias (por la mañana y por la tarde).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada, la dosis diaria recomendada es 10 mg/día. En función de la tolerabilidad del paciente, la dosis podrá incrementarse a 20 mg/día luego de 7 días de tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis diaria recomendada es 10 mg/día.

Insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B). No se dispone de datos sobre el uso de memantine en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo tanto, no se recomienda el empleo del producto en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada: no se requiere un ajuste de la dosis.

Modo de administración:

El producto puede administrarse con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS:

Aumento del pH urinario: aquellos factores que incrementen el pH urinario (como modificaciones radicales del régimen alimentario, ingesta importante de alcalinizantes, acidosis tubular renal, infección severa de las vías urinarias debida a género *Proteus*) pueden disminuir la eliminación urinaria de memantine e incrementar sus niveles plasmáticos (véase FARMACOCINETICA - Eliminación).

PRECAUCIONES:

Pacientes con epilepsia: memantine no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con convulsiones. En estudios clínicos, se observaron convulsiones en el 0,2% de los pacientes tratados con

memantine y en el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo. El producto debe ser usado con precaución en pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o pacientes con factores de riesgo de padecer esta patología.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: la experiencia clínica en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión arterial no controlada es limitada. Dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. En consecuencia, se recomienda precaución durante el tratamiento con memantine en este grupo de pacientes.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria: dado que este producto puede alterar la velocidad de reacción en pacientes que conducen vehículos u operan maquinarias y que la enfermedad de Alzheimer *per se* conduce a un deterioro de tales aptitudes, se recomienda precaución en pacientes que operan maquinarias peligrosas o conducen automóviles.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática: véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION.

Insuficiencia renal: véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION.

Pacientes pediátricos: la seguridad y eficacia de memantine en estos pacientes no ha sido establecida.

Embarazo: la experimentación en ratas y conejos con dosis de hasta 9 y 30 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos no ha demostrado efectos teratogénicos. Sin embargo, en ratas se observó leve toxicidad materna, disminución del peso de las crías y un incremento en la incidencia de vértebras cervicales no osificadas. No habiendo estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, el producto debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos.

Lactancia: se desconoce si memantine se excreta en la leche materna. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche humana, se desaconseja su empleo en madres que amamantan.

Interacciones medicamentosas

Barbitúricos, neurolépticos: evitar la administración concomitante con memantine dado que se puede presentar una reducción de los efectos de dichas drogas.

Drogas anticolinérgicas, L-dopa, agonistas dopaminérgicos (como bromocriptina): los efectos de dichas drogas pueden estar incrementados durante la administración concomitante con antagonistas de NMDA como memantine.

Agentes antiespasmódicos (como baclofeno, dantroleno): la administración concomitante puede modificar sus efectos, por lo que puede ser necesaria una adecuación posológica.

Antagonistas de NMDA (como amantadina, ketamina y dextrometorfano): el uso concomitante de memantine y otros antagonistas de NMDA no ha sido sistemáticamente evaluado. No obstante, debido al riesgo de psicosis farmacotóxica, se desaconseja la administración concomitante. Existe un caso clínico publicado sobre el posible riesgo del uso concomitante de fenitoina con memantine.

Efecto de memantine sobre drogas metabolizadas por el sistema hepático citocromo CYP450: estudios *in vitro* demostraron que memantine es un inhibidor débil del CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, flavina monooxigenasa, epóxido hidrolasa ni la sulfonación. Asimismo, la administración de memantine en dosis superiores a las terapéuticas no indujo el CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 y CYP3A4/5. En consecuencia, no son de esperar interacciones farmacocinéticas con drogas metabolizadas por estas enzimas.

Memantine no afecta la cinética de bupropión que es sustrato de CYP2B6 ni de hidroxibupropión. Además, memantine no afecta la cinética ni la dinámica de warfarina, según la evaluación de los valores de RIN.

Inhibidores de acetilcolinesterasa: en estudios clínicos controlados de 24 semanas de duración en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados concomitante con memantine y donepecilo, no se han observado cambios relevantes en la farmacocinética de ninguna de las dos drogas. El perfil de reacciones adversas observado con la combinación de memantine y donepecilo fue similar al observado durante la administración de donepecilo como monodroga.

Drogas eliminadas por vía renal: dado que memantine es eliminada en parte por secreción tubular, la coadministración de drogas que son eliminadas por la misma vía (como hidroclorotiazida, triamtereno, metformina, cimetidina, ranitidina, quinina, procainamida, quinidina y nicotina), puede alterar potencialmente los niveles plasmáticos de ambas drogas. Sin embargo, la administración concomitante de memantine e hidroclorotiazida/triamtereno no afectó la biodisponibilidad de memantine o triamtereno pero la biodisponibilidad de hidroclorotiazida disminuyó un 20%. Asimismo, durante la coadministración de memantine y la asociación glibenclamida/metformina, no se han observado cambios relevantes en la farmacocinética de ninguna de las drogas ni se modificó la capacidad hipoglucemiante de la asociación.

Alcalinizantes urinarios: teniendo en cuenta que la eliminación renal de memantine se reduce hasta un 80% cuando se alcaliniza la orina hasta un pH=8, la administración de drogas como los inhibidores de la anhidrasa carbónica o bicarbonato de sodio puede llevar a una acumulación de memantine con un posible incremento de las reacciones adversas (véase ADVERTENCIAS).

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento afectaron al 10% de los pacientes tratados con memantine en estudios clínicos controlados, comparado con el 11% de los pacientes del grupo placebo.

Las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados reportadas con una incidencia \geq 5% y superior a placebo fueron: mareos, cefalea, confusión y constipación.

Otras reacciones observadas con una incidencia \geq 2% y superior a placebo fueron:

Neurológicas: mareos, cefalea, alteraciones de equilibrio, alteraciones de la marcha.

Psiquiátricas: confusión, somnolencia, alucinaciones.

Cardiovasculares: hipertensión, insuficiencia cardíaca, trombosis venosa/tromboembolismo.

Gastrointestinales: constipación, vómitos.

Metabólico-nutricionales: incremento de la fosfatasa alcalina.

Musculoesqueléticas: dolor de espalda.

Respiratorias: tos, disnea.

Otras: fatiga, dolor, infecciones fúngicas.

Reacciones adversas postcomercialización: debido a que las reacciones adversas fueron reportadas voluntariamente y a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga, fueron: agranulocitosis, leucopenia (incluyendo neutropenia), pancitopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica, falla cardíaca congestiva, hepatitis, pancreatitis, insuficiencia renal aguda (incluyendo incremento de creatinina en sangre), síndrome de Stevens-Johnson, reacciones psicóticas, depresión, ideación suicida y suicidio.

SOBREDOSIFICACION:

Los signos y síntomas de sobredosificación con memantine solo o en combinación con otras drogas u alcohol, incluyeron: agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el electrocardiograma, aumento de la presión sanguínea, letargo, pérdida de la conciencia, psicosis, inquietud, movimientos enlentecidos, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad.

Se ha informado un caso de sobredosis en un paciente que ingirió 2 g de memantine en combinación con medicación hipoglucemiante, reportándose coma, diplopía y agitación. El paciente se recuperó posteriormente.


Tratamiento: en caso de sobredosis deberá instaurarse un tratamiento sintomático y de soporte. La eliminación de memantine puede incrementarse mediante la acidificación de la orina.

En caso de sobredosis concurrir al Hospital más cercano (en Paraguay: al Centro Paraguayo de Toxicología, Avda. Gral. Santos y F.R. Moreno, Tel.: 021 204 800.

PRESENTACION:


Memantil 10:

Envases con 10, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

 Comprimidos oblongos, color rosa claro, ranurados, codificados en una cara con las letras N y P y con logotipo Baliarda en la otra cara.

Memantil 20:

Envases con 10, 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

 Comprimidos oblongos, color naranja claro, ranurados, codificados en una cara con las letras N y P y con logotipo Baliarda en la otra cara.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Manténgase los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Elaborado por Baliarda S.A. Buenos Aires - Argentina.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Paraguay: Importado y distribuido por Bioethic Pharma S.A.

Tacuary 221, esq. Eligio Ayala, Asunción, Paraguay.

Tel.: 595 21 492032

Regente: Q.F. Andrea J. Paciello. Reg. Prof. 4637

Venta autorizada por DINAVISIA.

Memantil 10: R.S. N° 23057-01-EF

Memantil 20: R.S. N° 23029-01-EF

 **Baliarda S.A.**
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

4209021