

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EUTEBROL MEMANTINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 10 mg

COMPOSICIÓN CUALITATIVA y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Memantina clorhidrato 10,00 mg

Excipientes c.s: Lactosa, Crospovidona, Lactosa, almidón pregelatinizado, Dióxido de silicio coloidal 200, Ácido esteárico.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor No Competitivo del Receptor NMDA. Neuroactivador. Anti-demencia.

Código ATC: N06DX01

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderadamente grave a grave.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento se debe iniciar únicamente si se dispone de una cuidadosa supervisión que controle regularmente la toma del fármaco por parte del paciente. Se debe realizar el diagnóstico siguiendo las directivas actuales.

Adultos:

La dosis diaria máxima es de 20 mg al día. Con el objeto de disminuir el riesgo de sufrir efectos adversos, la dosis de mantenimiento se consigue aumentando 5 mg por semana durante las 3 primeras semanas de la siguiente forma: El

Página 1 de 8

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°2490/04 para el producto REG. ISP N° F-13641/19.

CL--2400004

tratamiento debe comenzarse con 5 mg diarios (la mitad de un comprimido por la mañana) durante la primera semana. En la segunda semana se recomienda 10 mg al día (la mitad de un comprimido, dos veces al día) y en la tercera semana se recomiendan 15 mg al día (un comprimido por la mañana y la mitad de un comprimido por la tarde) A partir de la cuarta semana, se puede continuar con el tratamiento a la dosis de mantenimiento recomendada de 20 mg al día (un comprimido dos veces al día).

Los comprimidos se pueden administrar con o sin alimentos.

Ancianos:

Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día (10 mg dos veces al día), tal como se describe anteriormente.

Niños y adolescentes menores de 18 años:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de memantina en niños y adolescentes.

Insuficiencia renal:

En pacientes con función renal normal a débilmente afectada (niveles de creatinina sérica de hasta 130 $\mu\text{mol/L}$), no es necesario disminuir la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 40- 60 mL/min/1,73 m², la dosis diaria se debe reducir a 10 mg al día. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática:

No se dispone de datos del uso de memantina en pacientes con insuficiencia hepática.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor de 9 mL/min/1,73 m²), al no disponerse de datos.

Se recomienda precaución en pacientes que sufran de epilepsia.

Evitar la administración concomitante de antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan en el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente relacionadas con el SNC) pueden ser más frecuentes o más intensas.

Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario pueden requerir un control riguroso del paciente. Por ejemplo, cambios drásticos en la dieta, (por ej. de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes). Asimismo, el pH de la orina puede elevarse en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de memantina, pueden producirse las siguientes interacciones:

- El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar por el tratamiento concomitante con antagonistas de NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolépticos. La administración concomitante de memantina y agentes antiespasmódicos,

como el dantroleno o el baclofeno, puede modificar sus efectos y hacer necesario un ajuste de la dosis.

- Se debe evitar el uso concomitante de memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas de NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano.
- Hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.
- Otros fármacos, como cimetidina, ranitidina, procaínamida, quinidina, quinina y nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina, podrían también interaccionar con memantina y producir un riesgo potencial de niveles plasmáticos aumentados.
- Existe la posibilidad de reducción de la excreción de hidroclorotiazida (HCT) cuando se coadministra memantina con HCT o cualquier combinación con HCT.

Memantina no inhibió CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa y la sulfación *in vitro*.

EMBARAZO Y LACTANCIA

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 no se debe utilizar durante el embarazo excepto que sea considerado estrictamente necesario.

Lactancia:

Se desconoce si la memantina se excreta por la leche materna, pero teniendo en cuenta la lipofilicidad del principio activo, es probable que así sea. Las mujeres que tomen memantina deben suspender la lactancia materna.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINARIAS

La enfermedad de Alzheimer afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar maquinaria. Más aún, memantina puede alterar la capacidad de reacción de tal forma que se debe advertir a los pacientes ambulatorios de que tomen precauciones especiales cuando conduzcan un vehículo o manejen maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia moderadamente grave a grave, la incidencia global de efectos adversos no difirió del tratamiento con placebo y los efectos adversos fueron normalmente leves a moderados en gravedad.

En orden descendente en frecuencia (desde 9,0 - 4,0%) las siguientes fueron las reacciones adversas encontradas (independientemente de la relación causal): agitación, incontinencia urinaria, diarrea, insomnio, vértigo, dolor de cabeza, alucinación, caída, estreñimiento y tos.

Las reacciones adversas frecuentes (1 - 10% y más frecuentes que con placebo) para memantina y placebo fueron, respectivamente: alucinaciones (2,0 frente a 0,7%), confusión (1,3 frente a 0,3%), vértigo (1,7 frente a 1,0%), dolor de cabeza (1,7 frente a 1,4%) y fatiga (1,0 frente a 0,3%).

Las reacciones adversas poco frecuentes (0,1 - 1% y más frecuentes que con placebo) fueron ansiedad, hipertensión (aumento del tono muscular), vómitos, cistitis y aumento de la libido.

SOBREDOSIS

En un caso de intento de suicidio por sobredosis el paciente sobrevivió a la ingesta oral de hasta 400 mg de memantina sufriendo efectos sobre el sistema nervioso central (como agitación, psicosis, alucinaciones visuales,

proconvulsibilidad, somnolencia, estupor e inconsciencia) que se resolvieron sin secuelas permanentes.

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Memantina es un antagonista de 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: Biodisponibilidad absoluta de aprox. 100%. La t_{max} está entre 3 y 8 horas. No hay indicios de la influencia de alimentos en la absorción de memantina.

Linealidad

Se ha demostrado una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis de 10 a 40 mg.

Distribución:

Las dosis diarias de 20 mg producen concentraciones plasmáticas constantes de memantina que oscilan entre 70 y 150 ng/mL (0,5 - 1 μ mol) con importantes variaciones interindividuales. Cuando se administraron dosis diarias de 5 a 30 mg, se obtuvo un índice medio LCR/suero de 0,52. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 L/kg. Alrededor del 45% de memantina se encuentra unida a proteínas plasmáticas.

Biotransformación:

En el hombre, aproximadamente el 80% del material circulante relacionado con memantina está presente como compuesto original. Los principales metabolitos en humanos son N- 3,5-dimetil-gludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi-memantina y 1-nitroso-3,5-dimetil- adamantano. Ninguno de

estos metabolitos muestra actividad antagonista NMDA. No se ha detectado in vitro ningún metabolismo catalizado por citocromo P 450.

En un estudio 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_{total} 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. La alcalinización de la orina se puede producir por cambios drásticos en la dieta, o por ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes.

Población de pacientes específica:

En ancianos con función renal normal y reducida (clearance de creatinina de 50 – 100 mL/min/1,73m², se observó una correlación significativa entre el clearance de creatinina y el clearance renal total de memantina.

Como memantina sólo se metaboliza en una proporción menor y en metabolitos sin actividad antagonista NMDA, no se prevén cambios clínicos relevantes en la farmacocinética de los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Relación farmacocinética - farmacodinámica:

A una dosis de memantina de 20 mg al día los niveles en líquido cefalorraquídeo (LCR) concuerdan con el valor k_i (k_i = constante de inhibición) de memantina, que es de 0,51µmol en la corteza frontal humana.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Precauciones especiales de conservación:

No se precisan condiciones especiales de conservación.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 60 comprimidos.

