FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EUTEBROL
MEMANTINA CLORHIDRATO
COMPRIMIDOS 20 mg

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido contiene:
Memantina clorhidrato 20,00 mg

Excipientes c.s*:* Lactosa monohidrato, Polividona PVP K30, Polividona PVP entrecruzada, Almodón pregelatinizado, Dióxido de silicio coloidal 200, Ácido esteárico.

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA

Neuroprotector, neuroactivador

ACCIÓN FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA A LOS MODOS DE ACCIÓN DEL MEDICAMENTO EN EL HOMBRE

Introducción:
Memantina es una monosustancia la cual se utiliza con éxito en la indicación de los trastornos de la función cerebral. La experiencia terapéutica con este derivado del adamantano, lleva ahora más de 10 años.

El aminoácido glutamato es el neurotransmisor activador más importante en el cerebro e interviene, entre otras cosas, en procesos como el aprendizaje y la memoria. En el desarrollo de trastornos de la función cerebral, la neurotransmisión glutamatérgica está alterada. Si hay demasiado glutamato, como, por ejemplo, en la isquemia o en estados hipóxicos, por los efectos neurotóxicos se produce una supresión de la neurotransmisión glutamatérgicacomo resultado del daño neuronal.

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°6009/12 para el producto REG. ISP N° F-19348/22.

Como modulador del glutamato, memantina actúa sobre la neurotransmisión glutamatérgica alterada. Si la liberación de glutamato es excesiva (como en los estados isquémicos o hipóxicos), memantina, como antagonista no competitivo NMDA, utilización y voltaje-dependiente, bloquea el canal de calcio asociado al glutamato, inhibiendo la acción excitotóxica del glutamato. Por otra parte, si el daño neuronal producido significa que se libera insuficiente glutamato, memantina funciona como agonista AMPA, activando el canal de sodio y mejorando los déficits neurológicos típicos de la demencia.

***Los principales hallazgos de los ensayos clínicos se pueden resumir del siguiente modo*:**
Memantina ejerce un efecto positivo sobre los trastornos cognitivos, la falta de impulso vital y la disfunción motora. Los pacientes que carecen de iniciativas se vuelven más activos como resultado del tratamiento con memantina, lo que también mejora el humor y reduce la inestabilidad emocional y, al mismo tiempo, su comportamiento social experimenta una clara mejoría. Estos efectos de memantina constituyen requisitos previos esenciales para conservar la autonomía del paciente en cuanto a su capacidad de autocuidados y llevar a cabo tareas de la vida diaria.

También se puede conseguir mejorías en pacientes con demencia avanzada. Además, con estos pacientes, es un logro importante el hecho de que se facilite el cuidado de los mismos y, que, como resultado de la activación física, se puedan evitar en gran medida las enfermedades secundarias.

El rápido comienzo de la acción de memantina es de importancia práctica, observándose mejorías preliminares en la cognición, motricidad e iniciativa en un plazo de tan sólo 1-2 semanas.

En estudios clínicos controlados y estudios de vigilancia post-comercialización, memantina ha demostrado ser un eficaz y bien tolerado modulador del glutamato que se puede usar para tratar demencias de cualquier grado de severidad y que se destaca por una elevada tasa de respuesta favorable.

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°6009/12 para el producto REG. ISP N° F-19348/22.
CL--2400006

Datos Fisicoquímicos:
El clorhidrato de memantina es una sustancia cristalina, incolora, de sabor amargo. Se sublima a temperaturas superiores a 340°C.

La solubilidad del clorhidrato de memantina en agua a temperatura ambiente es del 3,5%, aproximadamente.

El pK_a es de 10,27 y el coeficiente de partición n-octanol/agua (log P) es de 3,28.

Fórmula empírica	: C12H21N.HCl
Peso molecular	: 215,76
DCI	: Memantina
Denominación IUPAC	: 1-amino-3,5-dimetiladamantano clorhidrato

Toxicología:
La toxicidad de memantina ha sido estudiada en varias especies animales (ratón, rata, perro, mono) después de dosis únicas y repetidas. Los síntomas clínicos observados con mayor frecuencia fueron centrales, e invariablemente, fueron revertidos al interrumpir el tratamiento. Los parámetros clínicos y de laboratorio no fueron afectados, o sólo se modificaron después de dosis muy altas o letales.

En un estudio de 52 semanas de duración realizado en ratas, se determinó la dosis sin efecto tóxico en 15 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente. Esto corresponde a 30 veces la dosis terapéutica humana, la cual es del orden de 0,5 mg/kg de peso corporal/día.

En base a los estudios de mutanicidad realizados bajo condiciones in vitro e in vivo (test de Ames, test HGPRT, test de aberración de cromosomas, test de micronúcleos), se puede descartar una acción mutagénica de memantina.

Memantina también ha sido estudiada respecto a su acción teratogénica en ratas y conejos. No se observaron efectos teratogénicos ni otros efectos

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°6009/12 para el producto REG. ISP N° F-19348/22.
CL--2400006

ambriotóxicos, ni siquiera a dosis muy superiores al nivel terapéutico para humanos.

Los estudios finalizados recientemente respecto a un posible efecto cancerígeno de memantina, realizados en ratas y ratones, no revelaron ningún signo de un efecto carcinogénico.

Mecanismo de acción de memantina:

La influencia de memantina sobre la neurotransmisión glutamatérgica depende del estado funcional de las neuronas presinápticas y postsinápticas de la sinapsis glutamatérgica y de la concentración de glutamato en la hendidura sináptica.

Memantina intensifica la transmisión sináptica normal. Además, se hace cargo del bloqueo fisiológico de los receptores NMDA por el magnesio.

Durante la activación transitoria, por ejemplo, en asociación con el proceso de "aprendizaje y memoria", se libera glutamato dentro de la hendidura sináptica en concentraciones miliosmolares. En esta situación, memantina, al igual que Mg^{2*}, permanece en el canal del NMDA sólo temporariamente y, de este modo, facilita el proceso fisiológico del aprendizaje por medio de la intensificación de la potenciación de largo término (véase la Sección 4). Bajo las condiciones de la sostenida liberación extracelular de glutamato patológicamente aumentada, memantina, a diferencia de Mg^{2*}, es capaz de bloquear los receptores NMDA y prevenir la entrada masiva de Ca^{2*}. Por lo tanto, memantina protege las neuronas de la acción excitotóxica del glutamato.

Debido al rápido bloqueo voltaje-dependiente de los receptores NMDA, memantina difiere de la mayoría de otros antagonistas NMDA, que se han utilizado sólo experimentalmente, en que el fármaco no produce pérdidas de la memoria en el hombre, sino que mejora las funciones cognitivas.

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°6009/12 para el producto REG. ISP N° F-19348/22.

DESTINO EN EL ORGANISMO (FARMACOCINÉTICA)

Farmacocinética:
Se investigaron las propiedades farmacocinéticas de memantina en diferentes especies animales y en el hombre.

Absorción:
Después de la administración oral, la sustancia se absorbe rápida y completamente en las distintas especies animales y en el hombre. En el hombre, los máximos niveles sanguíneos se observan 6-8 horas después de la administración oral.

Distribución:
La distribución tisular de memantina-^{14}C, ha sido estudiada en estado estable después de la administración de dosis i.p. y p.o. únicas y repetidas en ratas, y dosis p.o. en monos. La sustancia se distribuye en el cuerpo con diferentes afinidades para los distintos órganos y tejidos, sin que se almacene ninguna cantidad residual apreciable. Memantina atraviesa la barrera hematoencefálica. Las concentraciones del fármaco en el líquido son la mitad de los niveles séricos. En las mujeres, es probable que memantina pase a la leche materna.

Unión a proteínas:
En estudios in vitro, se ha determinado una unión a proteínas del 42% - 45%.

Metabolismo:
El metabolismo de memantina ha sido estudiado en el hombre y en varias especies animales. En el hombre, las reacciones de biotransformación desempeñan un papel comparativamente subordinado. Se han identificado metabolismos hidroxilados primarios, secundarios y terciarios.

Excreción:
En el hombre y en distintas especies animales investigadas, memantina se excreta, predominantemente, por vía renal. El promedio de eliminación de la vida media se sitúa entre 75 y 100 horas. A partir de las curvas de excreción y

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°6009/12 para el producto REG. ISP N° F-19348/22.
CL--2400006

de los niveles sanguíneos bajo condiciones de estado estable determinados a lo largo de un período de 6 meses en más de 50 pacientes, se desprende que, dada una función renal normal, no es de esperar ninguna acumulación del fármaco.

INDICACIONES Y USOS CLÍNICOS:

Indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado moderado a grave.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

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

INTERACCIONES:

Puede potenciar las acciones y los efectos secundarios de los barbitúricos, neurolépticos, anticolinérgicos, L-dopa y agonistas dopaminérgicos (por ejemplo; bromocriptina) y amantadina. Cuando se administra juntamente con dantroleno o baclofeno, puede modificarse la acción de estos fármacos.

PRECAUCIONES EN EL USO:

Memantina puede alterar la velocidad de reacción en pacientes que conducen vehículos u operan máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

Pueden producirse vértigo, desasosiego e inquietud motora, hiperexcitación, cansancio, cefaleas y náuseas dosis-dependientes.

En casos aislados, se ha observado una reducción del umbral de convulsiones en pacientes con una predisposición aumentada a las crisis epilépticas.

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°6009/12 para el producto REG. ISP N° F-19348/22.

SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:

En dosis altas pueden producir convulsiones.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN (POSOLOGÍA):

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.

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

Adultos:

Aumento de dosis:
Escalado de dosis La dosis recomendada de inicio es de 5 mg al día que se incrementa de forma gradual durante las primeras 4 semanas de tratamiento alcanzando la dosis recomendada de mantenimiento de la siguiente manera:

Semana 1 (día 1-7):
El paciente debe tomar la mitad de un comprimido recubierto con película de 10 mg (5mg) 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.

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°6009/12 para el producto REG. ISP N° F-19348/22.
CL--2400006

A partir de la semana 4:
El paciente debe tomar dos comprimidos recubiertos con película de 10 mg (20 mg) al día o un comprimido recubierto con película de 20 mg.

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

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 recubiertos con película de 10 mg administrados una vez al día o un comprimido recubierto con película de 20 mg administrados una vez al día), tal como se ha descrito anteriormente.

Niños y adolescentes:
No se recomienda el uso de Memantina en niños menores de 18 años debido a una falta de datos de seguridad y eficacia.

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 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.

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°6009/12 para el producto REG. ISP N° F-19348/22.
CL--2400006

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 a pacientes con insuficiencia hepática grave.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 comprimidos.

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°6009/12 para el producto REG. ISP N° F-19348/22.