



MEMANTINA

Venta Bajo Receta
Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene: memantina clorhidrato 20,0 mg; Excipientes: celulosa microcristalina 281,280 mg; croscarmelosa sódica 9,600 mg; dióxido de silicio coloidal 1,600 mg; talco 6,000 mg; estearato de magnesio 2,720 mg; hidroxiprometilcelulosa E15 3,600 mg; polietilenglicol 6000 1,610 mg; sacarina sódica 0,190 mg; bióxido de titanio 4,800 mg; povidona K30 0,600 mg.

Acción Terapéutica: Código ATC: N06DX01. Antidemencial.

Indicaciones: tratamiento sintomático de la demencia tipo Alzheimer de intensidad moderada a severa.

Acción Farmacológica: el glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro. La sobre-estimulación glutamatérgica puede resultar en daño neuronal (excitotoxicidad), constituyendo el mecanismo patogénico de las enfermedades neurodegenerativas. El glutamato estimula una serie de receptores postsinápticos, incluyendo el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que ha sido particularmente implicado en los procesos de la memoria, y en la patogénesis de la demencia y la enfermedad de Alzheimer. La memantina, siendo un antagonista no competitivo del receptor NMDA, disminuye la hiperactividad del glutamato, ejerciendo de este modo su actividad terapéutica.

Estudios Clínicos: la efectividad de la memantina como tratamiento de la enfermedad de Alzheimer fue demostrada en dos estudios doble ciego, randomizados, controlados con placebo, efectuados en EE.UU., que evaluaron tanto las funciones cognitivas como las funciones cotidianas. Utilizando un número importante de pacientes (n=252 y n=404), ambos estudios demostraron mejoras estadísticamente significativas en todos los scores empleados para evaluar las funciones citadas. En un tercer estudio (n=166) efectuado en Latvia también se observaron mejoras estadísticamente significativas en las escalas utilizadas para evaluar la dependencia de cuidados, las funciones cotidianas y el efecto clínico global.

Farmacocinética

Absorción: la absorción de memantina es completa tras la administración oral. Esta absorción no es afectada por las comidas. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan tras 3 a 8 horas luego de la administración oral.

Distribución: una dosis diaria de 20 mg produce concentraciones plasmáticas en estado estacionario que oscilan entre 70 y 150 ng/ml (0,5-1 µmol) con importantes variaciones interindividuales. Cuando se administraron dosis diarias de 5 a 30 mg, se obtuvo un índice medio de líquido cefalorraquídeo (LCR)/ suero de 0,52. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 l/kg. Alrededor del 45% de memantina se encuentra unido a proteínas plasmáticas.

Biotransformación: en el hombre, aproximadamente el 80% del material circulante relacionado con memantina está presente como compuesto inalterado. Los principales metabolitos en humanos son N-3,5-dimetil-gludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi-memantine y 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantane. Ninguno de estos metabolitos muestra actividad antagonista NMDA. No se ha detectado in vitro metabolismo a través del citocromo P450. 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 con una vida media de 60 a 100 horas. En voluntarios con función renal normal, el clearance 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

memantina es eliminada en parte por secreción del túbulo renal, la coadministración de drogas que usan el mismo sistema renal catiónico, incluyendo hidroclorotiazida, triamtereno, cimetidina, ranitidina, quinidina, y nicotina pueden potencialmente originar niveles alterados de ambos fármacos. Sin embargo la coadministración de memantina con hidroclorotiazida/triamtereno no afecta la biodisponibilidad de memantina y de triamtereno, mientras que la biodisponibilidad de la hidroclorotiazida disminuye un 20%.

Reacciones adversas: en la siguiente tabla se detallan los signos y síntomas que fueron comunicados en al menos el 2% de los pacientes en ensayos clínicos en demencia controlados con placebo y cuya incidencia fue mayor en los pacientes tratados con memantina que aquellos tratados con placebo.

Órgano ó Sistema	Placebo %	Memantina %
<i>Efecto adverso</i>		
Cuerpo en su totalidad		
<i>Fatiga</i>	1	2
<i>Dolor</i>	1	3
Sistema cardiovascular		
<i>Hipertensión</i>	2	4
Sistema Nervioso Central y Periférico		
<i>Mareos</i>	5	7
<i>Cefaleas</i>	3	6
Sistema Gastrointestinal		
<i>Constipación</i>	3	5
<i>Vómitos</i>	2	3
Sistema Músculo esquelético		
<i>Lumbalgia</i>	2	3
Desórdenes psiquiátricos		
<i>Confusión</i>	5	6
<i>Somnolencia</i>	2	3
<i>Alucinación</i>	2	3
Sistema Respiratorio		
<i>Tos</i>	3	4
<i>Disnea</i>	1	2

Otros efectos adversos que ocurrieron con una incidencia de al menos 2% en los pacientes tratados con memantina pero con una incidencia igual o mayor con placebo fueron agitación, caídas, auto-injurias, incontinencia urinaria, diarrea, bronquitis, insomnio, infección urinaria, síntomas gripales, marcha anormal, depresión, infección respiratoria alta, ansiedad, edema periférico, náuseas, anorexia y artralgia.

La totalidad de eventos adversos que se han observado en al menos dos pacientes en el conjunto de estudios clínicos efectuados (con excepción de los incluidos en la Tabla precedente) se incluyen a continuación; estos eventos adversos no están necesariamente relacionados al tratamiento con memantina y en la mayor parte de los casos se observa una frecuencia similar en los pacientes tratados con placebo en los estudios controlados.

- **Cuerpo en su totalidad:** Frecuente: síncope. Infrecuente: hipotermia, reacción alérgica.

- **Sistema cardiovascular:** Frecuente: insuficiencia cardíaca. Infrecuente: angina de pecho, bradicardia, infarto de miocardio, tromboflebitis, fibrilación auricular, hipotensión, paro cardíaco, hipertensión postural, embolismo pulmonar, edema pulmonar.

- **Sistema nervioso central y periférico:** Frecuente: ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, vértigo, ataxia, hipoquinesia. Infrecuentes: parestesia, desórdenes extrapiramidales, hipertonia, temblor, afasia, hipoestesia, coordinación anormal, hemiplejía, hiperquinesia, contracciones musculares involuntarias, estupor, hemorragia cerebral, neuralgia, ptosis, neuropatía.

- Sistema gastrointestinal: Infrecuentes: gastroenteritis, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, melena, úlcera esofágica.
- *Desórdenes hemáticos y linfáticos:* Frecuente: anemia. Infrecuente: leucopenia.
- *Desórdenes metabólicos y nutricionales:* Frecuentes: incremento en la fosfatasa alcalina, disminución de peso. Infrecuente: deshidratación, hiponatremia, agravación de diabetes mellitus.
- *Desórdenes psiquiátricos:* Frecuentes: agresividad. Infrecuente: Delusiones, desórdenes de personalidad, labilidad emocional, nerviosismo, desórdenes del sueño, incremento de la libido, psicosis, amnesia, apatía, reacciones paranoides, pensamiento anormal, llanto anormal, incremento de apetito, paronimia, delirio, despersonalización, neurosis, intento de suicidio.
- **Sistema respiratoria:** Frecuente: neumonía. Infrecuentes: apnea, asma, hemoptisis.
- **Piel y fanegas:** Frecuentes: cataratas, conjuntivitis. Infrecuente: degeneración macular, disminución de la agudeza visual, disminución de la audición, acúfenos, blefaritis, visión borrosa, opacidad corneal, glaucoma, hemorragia conjuntival, dolor ocular, hemorragia retinal, xerofalmia, diplopía, lagrimeo anormal, miopía, desprendimiento de retina.
- **Sistema urinario:** Frecuentes: polaquiuria. Infrecuente: Disuria, hematuria, retención urinaria.

Sobredosisificación: en un caso documentado de sobredosis de hasta 400 mg de memantina el paciente experimentó inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, somnolencia, estupor y pérdida de conciencia. El paciente se recuperó sin secuelas permanentes.

Como en todo caso de sobredosis deben ser utilizadas medidas de soporte general y el tratamiento debe ser sintomático. La liberación de memantina se puede incrementar mediante la acidificación de la orina.

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Opcionalmente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 30 comprimidos recubiertos.
Fecha de última revisión: junio de 2010

Forma de conservación

- Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 51.342

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boycá 237 - Buenos Aires

E-1672-02 | D1958 | Act.: 08/2011

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, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o por una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes.

Linealidad: los estudios en voluntarios han demostrado una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis de 10 a 40 mg.

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

Posología y Modo de administración: CARRIER se administra con una posología progresiva, que debe adaptarse a las necesidades, la respuesta terapéutica y la tolerancia de cada paciente en particular, por lo que el tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de Alzheimer.

El esquema posológico recomendado es el siguiente:

Enfermedad de Alzheimer moderada, moderadamente severa a severa y trastornos neurocognitivos:

La dosis diaria es de 20 mg por día. Para reducir el riesgo de efectos adversos esta dosis debe alcanzarse en forma gradual aumentando de a 5 mg durante las primeras 3 semanas de tratamiento de la siguiente manera.

1ª semana: 5 mg una vez por día durante 7 días.

2ª semana: 10 mg una vez por día durante 7 días.

3ª semana: 15 mg una vez por día durante 7 días.

A partir de la 4ª semana: 1 comprimido de 20 mg una vez por día.

CARRIER 20 mg debe administrarse una vez por día, siempre a la misma hora.

IMPORTANTE: los comprimidos recubiertos pueden tomarse con o sin alimentos.

Insuficiencia renal: en pacientes con función renal levemente afectada (clearance de creatinina de 50-80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 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 podrá 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/día.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no es necesario ajustar la dosis. No se dispone de datos del uso de memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda la administración de CARRIER a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Niños y Adolescentes: no se recomienda el uso de CARRIER en niños menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

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 aceptados (por ejemplo DSM IV).

Se recomienda iniciar la terapia con memantina solo cuando un cuidador o familiar este disponible para monitorear regularmente la ingesta del fármaco en forma correcta.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la fórmula, estados confusionales graves, alteración severa de la función renal o hepática, embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias: este producto puede modificar la capacidad de reacción en la conducción de vehículos o manipulación de maquinarias.

Teniendo en cuenta que solo un 20-40% de la dosis administrada sufre metabolismo hepático, la farmacocinética de la memantina no parece afectarse en forma importante en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia renal la reducción de la dosis deberá ser considerada.

Toda condición (dietas, medicación, cuadro clínico, etc.) que determine alcalinización de la orina puede determinar una acumulación de la droga. Por lo cual, la memantina debe ser usada con cuidado en estas circunstancias.

Interacciones medicamentosas: la memantina puede aumentar el efecto de los barbitúricos neurolépticos, anticolinérgicos, L-dopa y agonistas dopaminérgicos (ej.: bromocriptina) y la amantadina. Con la administración simultánea de bacoferol y dantroleno puede modificarse el efecto, y en esos casos puede eventualmente hacerse un reajuste de la dosis. Precaución con la medicación conjunta con antidepresivos ISRS e IMAO. Teniendo en cuenta que la eliminación renal de memantina se reduce hasta un 80% cuando se alcaliniza la orina hasta un pH 8, la administración de drogas como acetazolamida o bicarbonato de sodio puede llevar a una acumulación de la droga con un posible incremento de los efectos adversos. Debido a que