

PRILBEN®

Clorhidrato de Memantina 10 mg - 20 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Clorhidrato de Memantina.....10 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina PH 200, Almidón de maíz pregelatinizado, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 8000, Talco, Dióxido de titanio, Lactosa micronizada, Óxido de hierro amarillo.....c.s.

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Clorhidrato de Memantina.....20 mg
Excipientes: Celulosa Microcristalina PH 200, Almidón de maíz pregelatinizado, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 8000, Talco, Dióxido de titanio, Lactosa micronizada, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo E172.....c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antidemencial.
Código ATC: N06DX01

INDICACIONES:

Memantina está indicada para el tratamiento sintomático de la demencia tipo Alzheimer. Su eficacia ha sido demostrada en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Existe una evidencia cada vez más clara de que el mal funcionamiento de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular en los receptores NMDA, contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la enfermedad hacia la demencia neurodegenerativa.

Memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, de afinidad moderada y voltaje dependiente. Modula los efectos de los niveles tónicos de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal.

ENSAYOS CLÍNICOS:

Un ensayo pivote de monoterapia en pacientes que padecían enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (puntuación total en el miniexamen cognoscitivo (MMSE, mini mental state examination) al inicio del estudio 3-14) incluyó un total de 252 pacientes. El estudio mostró los efectos beneficiosos del tratamiento con Memantina respecto al tratamiento con placebo después de 6 meses (análisis de casos observados para el estudio CIBIC-plus (siglas en inglés que corresponden a la escala de impresión de cambio basada en la entrevista del médico, mas los comentarios del cuidador): $p = 0,025$; ADCS-ADLsev (siglas en inglés que corresponden al estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer – actividades de la vida diaria): $p = 0,003$; SIB (siglas en inglés que corresponden a la batería de deterioro grave): $p = 0,002$).

Un estudio pivote de Memantina en monoterapia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada (puntuación total MMSE al inicio del estudio de 10 a 22) incluyó a 403 pacientes.

Los pacientes tratados con Memantina mostraron un efecto superior a placebo estadísticamente significativo, en las variables principales: ADAS-cog (siglas en inglés que corresponden a la escala de valoración de la enfermedad de Alzheimer - subescala cognitiva) ($p = 0,003$) y CIBIC-plus ($p = 0,004$) en la semana 24 LOCF (siglas en inglés que corresponden al método de arrastre de la última observación realizada). En otro ensayo de monoterapia en enfermedad de Alzheimer de leve a moderada se aleatorizaron un total de 470 pacientes (puntuación total MMSE al inicio del estudio de 11 – 23). En el análisis primario definido prospectivamente no se encontró diferencia estadísticamente significativa en las variables primarias de eficacia en la semana 24.

Un metaanálisis de los pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (puntuación total MMSE < 20) de seis estudios en fase III, controlados con placebo en estudios a 6 meses (incluyendo estudios de monoterapia y estudios con pacientes con una dosis estable de un inhibidor de la acetilcolinesterasa), mostró que había un efecto estadísticamente significativo a favor del tratamiento con Memantina en las áreas cognitiva, global y funcional. Cuando los pacientes fueron identificados con un empeoramiento conjunto en las tres áreas, los resultados mostraron un efecto estadísticamente significativo de Memantina en la prevención del empeoramiento, el doble de los pacientes tratados con placebo en comparación con los pacientes tratados con Memantina mostraron empeoramiento en las tres áreas (21% frente 11%, $p < 0,0001$).

FARMACOCINÉTICA:

-**Absorción:** Memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. La t_{max} está entre 3 y 8 horas. No hay indicios de la influencia de alimentos en la absorción de Memantina.

-**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 de líquido cefalorraquídeo (LCR)/suero de 0,52. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 l/kg. Alrededor del 45% de Memantina se une 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-hidroximemantina y 1-nitroso-3,5-dimetiladamtano.

Ninguno de estos metabolitos muestra actividad antagonista NMDA. No se ha detectado *in vitro* metabolismo catalizado por Citocromo P 450.

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 de manera monoexponencial con una $t_{1/2}$ terminal de 60 a 100 horas. En voluntarios con función renal normal, el aclaramiento total (Cl_{tot}) asciende a 170 ml/min/1,73 m² y parte del aclaramiento total renal se logra por secreción tubular.

La función renal también incluye la reabsorción tubular, probablemente mediada por proteínas transportadoras de cationes. La tasa de eliminación renal

de la Memantina en condiciones de orina alcalina puede reducirse en un factor entre 7 y 9 (Ver Advertencias). 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 (k_i = constante de inhibición) de Memantina, que es de 0,5 μ mol en la corteza frontal humana.

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia 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 sólo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente la ingesta del fármaco en forma correcta.

Comprimidos:

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

Adultos:

Escalado de dosis:

La dosis máxima diaria es de 20 mg al día. Para reducir el riesgo de sufrir efectos adversos, la dosis de mantenimiento se alcanza incrementando la dosis 5 mg cada semana durante las primeras 3 semanas de la siguiente manera:

- **Semana 1 (día 1-7):** El paciente debe tomar la mitad de un comprimido recubierto de 10 mg (5mg) al día durante 7 días.

- **Semana 2 (día 8-14):** El paciente debe tomar un comprimido recubierto de 10 mg (10 mg) al día durante 7 días.

- **Semana 3 (día 15-21):** El paciente debe tomar un comprimido recubierto de 10 mg y medio (15 mg) al día durante 7 días.

- **A partir de la semana 4:** El paciente debe tomar un comprimido recubierto de 20 mg al día.

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

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS:

Las recomendaciones o resultados obtenidos de los estudios clínicos en pacientes con demencia tipo Alzheimer no pueden ser extrapolados a las personas con deterioro cognitivo leve.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia.

Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) como Amantadina, Ketamina y Dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo sistema receptor que Memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente relacionadas con el sistema nervioso central [SNC]) pueden ser más frecuentes o más intensas (Ver Precauciones - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario (Ver Características farmacológicas/Propiedades – Farmacocinética - Eliminación) pueden requerir un control riguroso del paciente.

Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH urinario puede estar elevado 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 excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos en estos pacientes son limitados y los pacientes que presentan estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

PRECAUCIONES:

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 con el tratamiento concomitante de antagonistas del NMDA como Memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolepticos. 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 del NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la Ketamina y el Dextrometorfano (Ver Advertencias).

También hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de Memantina y Fenitoína.

- Otros principios activos, como Cimetidina, Ranitidina, Procaína, Quinidina, Quinina y Nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la Amantadina, posiblemente también interaccionen con la Memantina lo que conlleva un riesgo potencial de aumento de los niveles plasmáticos.

- Cuando se coadministra Memantina junto con hidroclorotiazida (HCT) o con cualquier combinación con HCT existe la posibilidad de que se produzca una disminución en los niveles séricos de la HCT.

En la experiencia postcomercialización, se ha informado de casos aislados de incremento del cociente internacional normalizado (INR), en pacientes tratados concomitantemente con Warfarina. Aunque no se ha establecido relación causal, es aconsejable realizar un monitoreo estrecho del tiempo de protrombina o INR, en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales.

En estudios farmacocinéticos a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sa-

nos, no se han observado interacciones relevantes entre Memantina y Gliburida/Metformina o Memantina y Donepecilo. En un ensayo clínico realizado en sujetos jóvenes sanos, no se han observado efectos relevantes de Memantina sobre la farmacocinética de la Galantamina. Memantina no inhibió las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la Flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa o la sulfonación *in vitro*.

Embarazo:

No se dispone de datos clínicos sobre la utilización de Memantina durante el 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 (Ver Precauciones). No se conoce el riesgo potencial para humanos. Memantina no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea considerado claramente necesario.

Lactancia:

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

Toxicidad, Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la fertilidad:

En estudios a corto plazo en ratas, Memantina al igual que otros antagonistas del NMDA indujo vacuolización neuronal y necrosis (lesiones de Olney) únicamente tras dosis que producían picos muy altos de concentraciones séricas. La ataxia y otros signos preclínicos precedieron a la vacuolización y a la necrosis. Como estos efectos no se observaron en roedores ni en no roedores en estudios a largo plazo, se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Se observaron cambios oculares en estudios de toxicidad de dosis repetidas en roedores y perros, pero no en monos. Los exámenes específicos oftalmoscópicos realizados en estudios clínicos con Memantina no revelaron cambios oculares.

En roedores se observó fosfolipidosis en macrófagos pulmonares producido por la acumulación de Memantina en lisosomas. Este efecto se ha observado en otros principios activos con propiedades anfífilas catiónicas. Existe una posible relación entre esta acumulación y la vacuolización observada en los pulmones. Este efecto se observó solamente en roedores a dosis altas. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. No se observó genotoxicidad en los ensayos estándar realizados con Memantina. No hubo evidencias de carcinogenicidad en los estudios en ratones y ratas hasta su muerte. Memantina no resultó teratogénica ni en ratas ni en conejos, incluso a dosis tóxicas para la madre y no se observó ningún efecto adverso de Memantina sobre la fertilidad. En ratas, se observó una reducción del crecimiento fetal a niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición humana.

Empleo en pediatría:

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

Empleo en ancianos:

- *Comprimidos*: Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día (un comprimido administrados una vez al día), tal como se ha descrito anteriormente.

Empleo en 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.

Empleo en 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 Clorhidrato de Memantina a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La enfermedad de Alzheimer de moderada a grave afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar máquinas.

Además, Clorhidrato de Memantina presenta una influencia de leve a moderada en la capacidad de conducción y utilización de máquinas de forma que se debe advertir a los pacientes ambulatorios para que tomen precauciones especiales.

Reacciones adversas:

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con Clorhidrato de Memantina y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con Clorhidrato de Memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron por lo general de leves a moderadas en gravedad.

Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de Clorhidrato de Memantina respecto al grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), dolor de cabeza (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4,1% frente a 2,8%).

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) enumeradas en la siguiente tabla proceden de los ensayos clínicos realizados con Clorhidrato de Memantina y la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia postcomercialización, se ha notificado la aparición de éstos acontecimientos en pacientes tratados con Clorhidrato de Memantina.

Sistema	Frecuencia	Efecto adverso
Desórdenes cardíacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
Desórdenes del sistema nervioso	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Alteración de la marcha
	Muy raras	Convulsiones
Desórdenes gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
	Poco frecuentes	Vómitos
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis ²
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Desórdenes vasculares	Frecuentes	Hipertensión
	Poco frecuentes	Trombosis venosa/ tromboembolismo
Desórdenes generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Fatiga
Desórdenes psiquiátricos	Frecuentes	Somnolencia
	Poco frecuentes	Confusión
	Poco frecuentes	Alucinaciones ¹
	Frecuencia no conocida	Reacciones psicóticas ²

1- Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

2- Se han notificado casos aislados en la experiencia postcomercialización.

Sobredosificación:

Sólo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización.

Síntomas: Sobredosis relativamente altas (200 mg y 105 mg/día durante 3 días respectivamente) se han asociado únicamente con síntomas como cansancio, debilidad y/o diarrea o han sido asintomáticas. En casos de sobredosis por debajo de 140 mg o dosis no conocida aparecieron en los pacientes síntomas a nivel del sistema nervioso central (confusión, adormecimiento, somnolencia, vértigo, agitación, agresividad, alucinaciones y alteraciones de la marcha) y/o de origen gastrointestinal (vómitos y diarrea).

En el caso más extremo de sobredosis, el paciente sobrevivió a la ingesta oral de un total de 2000 mg de Memantina con efectos a nivel del sistema nervioso central (coma durante 10 días, y posterior diplopía y agitación). El paciente recibió tratamiento sintomático y plasmaféresis, recuperándose sin secuelas permanentes.

En otro caso de sobredosis grave, el paciente también sobrevivió y se recuperó. Dicho paciente había recibido 400 mg de Memantina por vía oral, y experimentó síntomas a nivel del sistema nervioso central tales como inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, proconvulsividad, somnolencia, estupor e inconsciencia.

Tratamiento: En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático. No existe antídoto específico para la intoxicación o sobredosis. Se deben utilizar procedimientos estándar clínicos para la extracción del principio activo de forma apropiada, por ej.: lavado gástrico, carbón activado (interrupción de la recirculación enterohepática potencial), acidificación de la orina, diuresis forzada.

En caso de aparición de signos y síntomas de sobreestimulación general del sistema nervioso central (SNC), se debe considerar llevar a cabo un tratamiento clínico sintomático cuidadoso.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962/6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.

Conservación:

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30 °C.

Presentación:

Envases conteniendo: 10, 14, 28, 30, 56, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las tres últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.946

Laboratorio RICHMOND S.A.C.I.F. Av. Elcano 4938 C1427 CIU-Buenos Aires.
Director técnico: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 05/01/2011



041291-05