

CEDIAV-IN®

Tabletas (Memantina)

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada TABLETA contiene: Clorhidrato de Memantina equivalente a.....10 mg

Excipiente cbp 1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Neuroprotector antagonista de los receptores NMDA para el tratamiento de alteraciones funcionales cerebrales del síndrome demencial, caracterizado por trastornos de la concentración y memoria, pérdida de interés e iniciativa, cansancio precoz, autosuficiencia limitada, trastornos de la motricidad en las actividades diarias y estado de ánimo depresivo en padecimientos tales como:

Demencia degenerativa tipo Alzheimer.

Demencia vascular/multiinfarto.

Formas mixtas de demencia degenerativa y vascular.

Demencias secundarias (trastornos cognoscitivos como resultado de alteraciones endocrinas, enfermedades metabólicas y avitamínicos).

Está indicado en el tratamiento de enfermedad que requiere un aumento de la atención y la vigilancia (por ejemplo, secundaria a lesiones cerebrales infantiles, traumatismos craneoencefálicos, esclerosis múltiple, parálisis transversa, isquemia cerebral y condiciones parkinsonoides).

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Absorción: Memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 100%. El T_{máx.} 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 calculó un cociente promedio de líquido cefalorraquídeo (LCR)/suero de 0.52. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 L/kg. Alrededor de 45% de memantina se une a proteínas plasmáticas.

Biotransformación: En el hombre, aproximadamente 80% del material circulante relacionado con memantina está presente como el compuesto original. Los principales metabolitos en humanos son N-3,5-dimetil-gludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi-memantina y l-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. 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 administrada vía oral, se recuperó una media de 84% de la dosis dentro de los 20 días, excretándose más de 99% por vía renal.

Eliminación: Memantina se elimina de manera monoexponencial con un $t_{1/2}$ terminal de 60 a 100 horas. En voluntarios con función renal normal, la depuración total (C_{1tot}) asciende a 170 ml/min/1,73 m² y parte de la depuración 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. 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 amortiguadores 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.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos antidecencia, código ATC: N06DX01.

Existe una evidencia cada vez más clara de que el mal funcionamiento de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular en los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la enfermedad hacia 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.

Estudios clínicos: Un estudio pivote de monoterapia en pacientes que padecían enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (puntuación total en el MMSE -mini mental state examination, por sus siglas en inglés- al inicio del estudio de 3-14) incluyó un total de 252 pacientes. El estudio mostró los efectos benéficos del tratamiento con memantina respecto al tratamiento con placebo después de 6 meses (análisis de casos observados para el examen CIBIC-plus (siglas en inglés que corresponden a la escala de impresión de cambio basada en la entrevista del médico): $p = 0.025$; ADCS-ADLsev (siglas en inglés que corresponden al examen cooperativo de la enfermedad de

Alzheimer-actividades de la vida cotidiana): $p = 0.003$; 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) ($p = 0.003$) y CIBIC-plus ($p = 0.004$) en la semana 24 de un análisis LOCF (siglas en inglés que corresponden a última observación llevada a cabo y proyectada). En otro ensayo de monoterapia en enfermedad de Alzheimer de leve a moderada se distribuyeron al azar un total de 470 pacientes (puntuación total MMSE al inicio del estudio de 11-23). En el análisis primario definido prospectivamente no se alcanzó diferencia estadísticamente significativa en las variables primarias de eficacia en la semana 24.

Un metaanálisis de los pacientes con enfermedad de Alzheimer 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, ya que el doble de los pacientes tratados con placebo en comparación con los pacientes tratados con memantina mostró empeoramiento en las tres áreas (21% frente 11%, $p < 0.0001$).

CONTRAINDICACIONES: Estados de confusión graves, así como epilepsia. La administración simultánea de amantadina constituye una contraindicación relativa. Hepatopatías graves que cursen con insuficiencia hepática e insuficiencia renal grave y estados severos de confusión mental.

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

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

Debe evitarse el uso concomitante de antagonistas de NMDA, como amantadina, ketamina o dextrometorfano. Estos compuestos actúan en el mismo sistema de receptores que la memantina y por lo tanto las reacciones adversas (principalmente relacionadas con el SNC-sistema nervioso central-) pueden ser más frecuentes o más pronunciadas (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

La enfermedad de Alzheimer moderada a grave afecta usualmente la capacidad de conducción de vehículos y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Además, memantina presenta una influencia leve o moderada sobre la capacidad de conducción de vehículos y de utilizar máquinas, de forma tal que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen precauciones especiales.

Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario (véase Farmacocinética y farmacodinamia) pueden requerir un monitoreo riguroso del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo, de carnívora a vegetariana o una ingesta masiva de amortiguadores 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 estudios clínicos se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva descompensada (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos en estos pacientes son limitados y los pacientes que presenten estas alteraciones deben supervisarse cuidadosamente.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre la utilización de memantina durante el embarazo. Los estudios con animales indican un riesgo potencial de disminución del crecimiento intrauterino con niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición en humanos. No se conoce el riesgo potencial para humanos. Memantina no debe utilizarse durante el embarazo excepto que su administración sea considerada claramente necesaria.

Lactancia: Se desconoce si la 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.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: En los estudios clínicos en pacientes con demencia leve a severa, en los que se incluyeron 1,784 pacientes tratados con memantina y 1,595 pacientes tratados con placebo, la frecuencia global de reacciones adversas con memantina no difirió de la de aquéllos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderadas en severidad. Las reacciones adversas más frecuentes que se observaron con una incidencia superior en el grupo de memantina respecto al grupo placebo fueron mareo (6.3% vs. 5.6%, respectivamente), cefalea (5.2% vs. 3.9%), constipación (4.6% vs. 2.6%), somnolencia (3.4% frente a 2.2%) e hipertensión (4.1% vs. 2.8%).

Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla proceden tanto de los estudios clínicos realizados con memantina como de la experiencia poscomercialización de dicho producto. Dichas reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de severidad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas se ordenan según el grupo de sistemas de órganos, utilizando la siguiente clasificación: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes (de $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de la 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 con antagonistas 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. Ambos compuestos son NMDA-antagonistas químicamente relacionados. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano (véase Advertencias y Precauciones generales). También hay un reporte de caso publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.
- Otros principios activos, como cimetidina, ranitidina, procainamida, 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 poscomercialización, se ha informado de casos aislados de incremento del cociente internacional normalizado (INR), en pacientes tratados concomitantemente con warfarina. Aunque no se ha establecido una relación causal, es aconsejable realizar una monitorización estrecha del tiempo de protrombina o INR en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales.

En estudios farmacocinéticos (FC) a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sanos, no se han observado interacciones relevantes sustancia activa-sustancia activa entre memantina y gliburida/metformina o donepezilo.

En un estudio clínico con sujetos jóvenes sanos, no se observó un efecto relevante de la memantina sobre la farmacocinética de la galantamina.

Memantina no inhibió las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la monooxigenasa que contiene flavina, la epoxidohidrolasa o la sulfación in vitro.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO: No se han reportado hasta la fecha alteraciones de los parámetros normales de estudios de laboratorio.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Datos preclínicos de seguridad: En estudios a corto plazo en ratas, memantina, al igual que otros antagonistas del NMDA, indujo vacuolización y necrosis neuronales (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 inconsistentemente cambios oculares en estudios de toxicidad de dosis repetidas en roedores y perros, pero no en monos. Los exámenes oftalmoscópicos específicos realizados en estudios clínicos con memantina no revelaron cambios oculares.

En roedores se observó fosfolipidosis en macrófagos pulmonares producida por la acumulación de memantina en lisosomas. Este efecto se ha observado en otras sustancias con propiedades anfifílicas 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 en estudios de por vida.

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.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Vía de administración: Oral.

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 medicamento por parte del paciente. Se debe realizar el diagnóstico siguiendo las directrices actuales. La tolerancia y la dosificación de la memantina deben ser reevaluadas en forma regular, preferiblemente dentro de los tres meses después del inicio del tratamiento. El tratamiento de mantenimiento debe continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, el beneficio clínico de la memantina debe reevaluarse regularmente. La discontinuación debe considerarse cuando ya no exista evidencia de un beneficio terapéutico.

Memantina debe administrarse una vez al día, siempre a la misma hora. Las tabletas pueden tomarse con o sin alimentos.

Adultos: Escalamiento de la dosis.

La dosis máxima diaria es de 20 mg. Para reducir el riesgo de efectos adversos, la dosis de mantenimiento se obtiene aumentando 5 mg por semana durante las primeras tres semanas, de la siguiente manera:

Semana 1 (día 1-7):

Administrar 5 mg al día durante 7 días.

Semana 2 (día 8-14):

Administrar 10 mg al día durante 7 días.

Semana 3 (día 15-21):

Administrar 15 mg al día durante 7 días.

Semana 4 (día 22-28):

Administrar 20 mg al día durante 7 días.

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

Ancianos: Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día (20 mg 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 la falta de datos de seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal: En pacientes con función renal levemente afectada (depuración de creatinina de 50-80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración 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 podría aumentarse hasta 20 mg/día de acuerdo con el esquema de escalación estándar. En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 5-29 ml/min) la dosis diaria debe ser de 10 mg al día.

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 severa. No se recomienda la administración de memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

Sólo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis, obtenida de los estudios clínicos y de la experiencia poscomercialización.

Síntomas: Sobredosis relativamente altas (200 y 105 mg/día durante 3 días respectivamente) se han asociado únicamente con síntomas como fatiga, 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 alteración de la marcha) y/o de origen gastrointestinal (vómito y diarrea).

En el caso más extremo de sobredosis, el paciente sobrevivió a la ingesta oral de un total de 2,000 mg de memantina con efectos a nivel del sistema nervioso central (coma durante 10 días y, posteriormente, diplopía y agitación). El paciente recibió tratamiento sintomático y plasmaféresis, recuperándose sin secuelas permanentes.

En otro caso de sobredosis significativa, 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 como inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, preconvulsividad, 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 de acuerdo a cada caso procedimientos clínicos estándar para la eliminación del principio activo de forma apropiada, por ejemplo, lavado gástrico, carbón activado (interrupción de la recirculación entero-hepática 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.

PRESENTACIONES:

CEDIAV-IN (memantina), caja con 3, 14, 28 y 40 tabletas de Clorhidrato de Memantina de 10 mg.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

No se deje al alcance de los niños. No administre durante el embarazo ni la lactancia. Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

Para información relacionada con el producto escribir al correo electrónico farmacovigilancia@bioquimed.com.mx

LABORATORIO MÉDICO QUÍMICO BIOLÓGICO, S.A. de C.V.

Reforma Núm. 9, Col. Atlántida, Coyoacán 04370, Ciudad de México

Reg. Núm. 179M2017, SSA IV. 173300404B0015