

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEMIKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MEMIKARE CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg****NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL**

MEMIKARE comprimidos recubiertos de 10 mg

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Memantina Clorhidrato

Excipientes

Lactosa monohidratada (impalpable), almidón de maíz, povidona (PVPK-30), alcohol isopropílico, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, cloruro de metileno, agua purificada, hipromelosa, ~~dióxido de titanio~~, macrogol 400, ~~óxido de hierro negro~~.

Colores: ~~óxido de hierro negro y dióxido de titanio~~. Según última fórmula aprobada en registro actualizado.

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos, biconvexos, en forma de mancuerna de pesas, de color gris

INFORMACIÓN CLÍNICA**Indicaciones**

Para el tratamiento de:

- ~~Demencia tipo~~ Enfermedad de Enfermedad de Alzheimer ~~de moderadamente grave a grave.~~

Posología y Administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia ~~de por~~ Alzheimer. El tratamiento sólo debe iniciarse si se dispone de un encargado que monitoree regularmente la ingesta del producto medicinal por parte del paciente. El diagnóstico debe establecerse de acuerdo con las pautas actuales. *Se debe reevaluar periódicamente la tolerancia y la dosis de memantina, preferentemente dentro de los tres meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se debe reevaluar periódicamente el beneficio clínico de memantina y la tolerancia del paciente al tratamiento, de acuerdo con los lineamientos clínicos*



**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEMIKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

actuales. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras el beneficio terapéutico sea favorable y el paciente tolere el tratamiento con memantina. Se debe contemplar la suspensión de la administración de memantina cuando ya no se encuentren indicios de algún efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

MEMIKARE debe administrarse una vez al día y debe tomarse a la misma hora cada día *con o sin alimentos*.

Vía de Administración

Para uso oral

Adultos

La máxima dosis diaria es de 20 mg por día. Para reducir el riesgo de efectos adversos la dosis de mantenimiento se obtiene mediante la titulación ascendente de 5 mg por semana durante las 3 primeras semanas como sigue:

Semana 1 (Días 1-7):

El paciente debe tomar la mitad de un comprimido recubierto de 10 mg (5 mg) por día durante 7 días.

Semana 2 (Días 8-14):

El paciente debe tomar un comprimido recubierto de 10 mg (10 mg) por día durante 7 días.

Semana 3 (Días 15-21):

El paciente debe tomar un y medio comprimidos recubiertos de 10 mg (15 mg) por día durante 7 días.

Desde la Semana 4 en adelante:

El paciente debe tomar dos comprimidos recubiertos de 10 mg (20 mg) por día.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de 20 mg por día.

Niños

No se recomienda el uso de memantina en niños menores de 18 años debido a la falta de información sobre la seguridad y eficacia en cualquier enfermedad que se presenta en los niños.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEMIKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg****Pacientes de edad avanzada**

Con base en los estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años de edad es de 20 mg por día (dos comprimidos de 10 mg una vez al día) como se explicó antes.

Deterioro/Insuficiencia renal

En los pacientes con deterioro leve de la función renal (depuración de creatinina de 50-80 mL/min) no se requiere ajuste de la dosis.

En los pacientes con deterioro moderado de la función renal (depuración de creatinina de 30-49 mL/min) la dosis diaria debe ser de 10 mg por día. Si es bien tolerada, después de por lo menos 7 días de tratamiento, la dosis puede ser aumentada hasta 20 mg/día de acuerdo con el esquema habitual de titulación.

En los pacientes con deterioro severo de la función renal (depuración de creatinina de 5-29 mL/min) la dosis diaria debe ser de 10 mg por día.

Deterioro/Insuficiencia hepática

No se recomienda la administración de memantina en pacientes con deterioro hepático severo. No se dispone de información sobre el uso de memantina en pacientes con deterioro hepático severo.

Los pacientes con deterioro leve o moderado de la función hepática (Child-Pugh A y Child-Pugh B) no se requieren ajuste de la dosis.

Contraindicaciones

MEMIKARE está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa *memantina* o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones**Epilepsia**

Se recomienda precaución a los pacientes con epilepsia, historia previa de convulsiones o pacientes con factores predisponentes a la epilepsia.

Uso concomitante de antagonistas N-metil-D-aspartato (NMDA)

Se debe evitar el uso concomitante de antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA) como amantadina, ketamina o dextrometorfano. Estos compuestos actúan en el mismo sistema receptor en el que actúa memantina, por lo cual es posible que se presenten reacciones adversas (relacionadas principalmente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEMIKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

con el sistema nervioso central (SNC) en forma más frecuente o más pronunciada (véase la sección Interacciones).

Factores que pueden aumentar el pH urinario

Algunos factores que pueden elevar el pH urinario pueden requerir monitoreo cuidadoso del paciente. Estos factores incluyen cambios drásticos en la dieta; por ejemplo, de una dieta carnívora a una dieta vegetariana, o una ingestión masiva de ~~amortiguadores gástricos alcalinizantes~~ *antiácidos*. Además, el pH urinario puede ser elevado por los estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones severas de las vías urinarias con bacterias del género *Proteus*.

Pacientes con infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva descompensada o hipertensión no controlada

En ~~casí todos la mayoría~~ de los estudios clínicos, los pacientes con infarto del miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA III-IV) no compensada (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada, fueron excluidos. Como consecuencia, sólo se dispone de información limitada y los pacientes con estas afecciones deben ser supervisados ~~estrechamente~~ *cuidadosamente*.

Lactosa

Los comprimidos ~~con recubrimiento pelicular~~ *recubiertos* contienen lactosa monohidratada. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deberían ~~tomar ingerir esta medicina este medicamento~~.

Interacciones

~~Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de la memantina pueden presentarse las siguientes interacciones:~~

Levodopa, agonistas dopaminérgicos y anticolinérgicos

~~El modo~~ *Su mecanismo* de acción sugiere que los efectos de ~~la~~ L-dopa, los ~~agonistas~~ dopaminérgicos y los ~~los~~ anticolinérgicos pueden ser aumentados por el tratamiento concomitante con antagonistas de los receptores NMDA, tales como ~~la~~ memantina.

Barbitúricos y neurolépticos

Los efectos de los barbitúricos y los neurolépticos podrían reducirse.

Agentes antiespasmódicos, dantroleno o baclofeno

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEMIKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

La administración concomitante de memantina con los agentes antiespasmódicos, dantroleno o baclofén/baclofeno, puede modificar sus efectos y puede requerirse un ajuste de la dosis.

Amantadina, ketamina, dextrometorfano

Se debe evitar el uso concomitante de memantina y amantadina/amantadina, debido al riesgo de psicosis farmacotóxica. Ambos compuestos son antagonistas de los receptores NMDA, relacionados químicamente. Lo mismo puede ser cierto para la ketamina y el dextrometorfano. (véase la sección *Advertencias y Precauciones*).

Fenitoína

~~También hay un~~ Se ha publicado el reporte de un caso publicado sobre un posible riesgo con en la combinación de memantina y fenitoína.

Cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina

Otras sustancias activas tales como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina que usan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina/amantadina, y que también podrían interactuar posiblemente con la memantina, lo cual resultaría en un riesgo potencial de elevación de las concentraciones plasmáticas.

Hidroclorotiazida

~~Puede haber~~ Existe una posibilidad de reducción de en la concentración sérica de hidroclorotiazida (HCTHCTZ) cuando la memantina se coadministra con HCTHCTZ o cualquier combinación se combina de alguna forma con HCTHCTZ.

Anticoagulantes orales

En la experiencia post-comercialización se han reportado casos aislados de aumentos de en la relación internacional normalizada (INR) (*del Inglés international normalised ratio*) en pacientes tratados concomitantemente con warfarina. Aunque no se ha establecido una relación causal, se recomienda el monitoreo estrecho/cuidadoso del tiempo de protrombina o el INR en los pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales.

Ausencia de interacción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEMIKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

En estudios farmacocinéticos (PK) 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 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 y Lactancia

Fertilidad

No hay información relevante disponible.

Embarazo

~~MEMIKARE sólo debe administrarse si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Memantina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.~~

No se dispone de información clínica sobre embarazos expuestos *al fármaco*. Los estudios en animales indican una potencial ~~de~~ reducción del crecimiento intrauterino con los niveles de exposición que son idénticos o ligeramente más altos que la exposición humana. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. ~~MEMIKARE no debe usarse en el embarazo a menos que sea claramente necesaria.~~

Lactancia

Las mujeres que toman MEMIKARE no deben amamantar *o deben suspender la lactancia materna*. No se sabe si ~~la~~ memantina es excretada en la leche materna humana, pero tomando en consideración la ~~lipofilia~~ lipofilia de la sustancia, es probable que ~~esto ocurra-esto~~.

Capacidad para realizar tareas que requieran juicio o aptitudes motoras o cognitivas

La enfermedad de Alzheimer moderada a severa generalmente causa deterioro del desempeño para conducir vehículos y compromete la capacidad para operar maquinaria. Por otra parte, la memantina tiene influencia leve a moderada sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria. Por lo tanto, los pacientes ambulatorios deben ser advertidos para que procedan con especial cuidado.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEMIKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Reacciones Adversas**Datos de los Estudios Clínicos y de Post-Comercialización**

En los estudios clínicos de demencia leve a severa *grave*, en los que participaron 1.784 pacientes tratados con memantina y 1.595 pacientes tratados con placebo, la tasa de frecuencia global de las reacciones adversas con memantina no difirió de la tasa en los pacientes tratados con placebo; las reacciones adversas generalmente fueron de severidad leve a moderada. Las reacciones adversas que se presentaron más frecuentemente con una frecuencia más alta en el grupo de memantina que en el grupo de placebo fueron mareos (6,3 contra 5,6%, respectivamente), cefalea (5,2 contra 3,9%), estreñimiento (4,6 contra 2,6%), somnolencia (3,4 contra 2,2%) e hipertensión (4,1 contra 2,8%).

Datos Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas listadas a continuación han sido acumuladas en los estudios clínicos con memantina y desde su introducción en el mercado. *Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, utilizando la siguiente convención:*

~~Las reacciones adversas se ordenan bajo los encabezados de frecuencia utilizando el siguiente convencionalismo:~~

Muy comunes: $\geq 1/10$

Comunes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco comunes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy raras: $< 1/10000$

Desconocida: (no puede ser estimada con base en los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Poco comunes: infecciones micóticas por hongos

Trastornos del sistema inmunológico

Comunes: hipersensibilidad al fármaco

Trastornos psiquiátricos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEMIKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Poco comunes: confusión, alucinaciones*

Desconocida: reacciones psicóticas**

~~*Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa.~~

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: mareos, cefalea, somnolencia, *trastornos del equilibrio*

Poco comunes: marcha anormal

Muy raras: convulsiones

Trastornos cardiacos

Poco comunes: insuficiencia cardiaca

Trastornos vasculares

Comunes: hipertensión

Poco comunes: trombosis venosa / tromboembolia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Comunes: disnea

Trastornos gastrointestinales

Comunes: estreñimiento

Poco comunes: vómito

Desconocida: pancreatitis**



Trastornos hepatobiliares

Comunes: valores elevados en las pruebas de función hepática

Desconocida: hepatitis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEMIKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg***Trastornos generales y problemas en el sitio de administración*

Poco comunes: fatiga

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

***Casos aislados reportados en la experiencia posterior a la comercialización.*

La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, pensamientos suicidas y suicidio. En la experiencia posterior a la comercialización, estos eventos han sido reportados en pacientes tratados con memantina.

Sobredosificación Sobredosis

A partir de los estudios clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, sólo se dispone de experiencia limitada respecto a sobredosis.

Síntomas y signos

Las sobredosis relativamente ~~grandes~~importantes (200 mg y 105 mg/día durante 3 días, respectivamente) han estado asociadas ya sea con síntomas de fatiga, debilidad y/o diarrea, o ~~con ningún~~sin síntoma alguno. ~~Los~~En pacientes con una sobredosis de < 140 mg o dosis desconocida, los síntomas fueron confusión, letargo, somnolencia, vértigo, agitación, agresión, alucinaciones, trastorno de la marcha, vómito y diarrea.

En ~~el~~un caso más extremo de sobredosis, el paciente sobrevivió a la ingesta oral de un total de 2.000 mg de memantina, con efectos sobre el sistema nervioso central (coma durante 10 días y posteriormente diplopia y agitación). El paciente recibió tratamiento sintomático y plasmaféresis. El paciente se recuperó sin secuelas permanentes.

En otro caso de una gran sobredosis, el paciente también sobrevivió y se recuperó. El paciente había recibido 400 mg de memantina por vía oral. El paciente experimentó síntomas del sistema nervioso central tales como inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, ~~preconvulsibilidad~~tendencia a las convulsiones, somnolencia, estupor y pérdida del conocimiento.

Tratamiento

En el caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático. No hay un antídoto específico para la intoxicación o la sobredosis. Se pueden utilizar, según sea apropiado, los procedimientos clínicos convencionales para eliminar el material de la sustancia activa; por ejemplo, carbón activado (interrupción de la circulación enterohepática potencial), acidificación de la orina y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEMIKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

diuresis forzada. En el caso de signos y síntomas de sobreestimulación general del sistema nervioso central (SNC), se debe considerar el tratamiento clínico sintomático cuidadoso.

Farmacología Clínica**Farmacodinamia****Grupo farmacoterapéutico:**

Otros fármacos antidepresión

Código ATC:

N06DX01

Mecanismo de Acción**Efectos farmacodinámicos**

Cada vez hay más evidencia de que el mal funcionamiento de la neurotransmisión glutaminérgica, en particular en los receptores NMDA, contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la enfermedad en la demencia neurodegenerativa.

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, dependiente del voltaje, de afinidad moderada. Modula los efectos de los niveles tónicos patológicamente elevados del glutamato que pueden derivar en disfunción neuronal.

Farmacocinética

Linealidad: Los estudios en voluntarios han demostrado farmacocinética lineal en el intervalo posológico de 10 a 40 mg.

Relación farmacocinética / farmacodinámica: En una dosis de 20 mg por día, las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) coinciden con el valor k_i (k_i = constante de inhibición) de la memantina, la cual es de 0,5 μmol en la corteza frontal humana.

Absorción

La memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 100% y el $T_{\text{máx}}$ es de entre 3 y 8 horas. No hay indicaciones de que los alimentos afecten la absorción de la memantina.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEMIKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg****Distribución**

Las dosis diarias de 20 mg resultan en concentraciones plasmáticas en estado estable de memantina que varían de 70 a 150 ng/mL (0,5 - 1 μ mol) con grandes variaciones interindividuales. Cuando se administraron dosis diarias de 5 a 30 mg, se calculó una relación media entre el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el suero de 0,52. El volumen de distribución es de alrededor de 10 L/kg. Aproximadamente 45% de la memantina se fija a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo

En el hombre, aproximadamente 80% del material relacionado con la memantina circulante está presente como el compuesto precursor. Los principales metabolitos humanos son N-3,5-dimetil-gludantán, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroximemantina, y 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Ninguno de estos metabolitos exhibe actividad antagonista sobre los receptores NMDA. *In vitro* no se ha detectado metabolismo catalizado por el citocromo P450 *in-vitro*.

Un estudio en el que se utilizó memantina marcada con carbono 14 administrada por vía oral, una media de 84% de la dosis fue recuperada en los primeros 20 días, y más de 99% fue excretado por la vía renal.

Eliminación

La memantina es eliminada de una manera monoexponencial con una $t_{1/2}$ terminal de 60 a 100 horas. En los voluntarios con función renal normal, el aclaramiento total (Cl_{tot}) asciende a 170 mL/min/1,73 m² y parte del aclaramiento renal total se logra por secreción tubular. El manejo renal también comprende reabsorción tubular, mediada probablemente por las proteínas transportadoras de cationes. La tasa de eliminación renal de la memantina en condiciones de alcalinidad de la orina puede ser reducida en un factor de 7 a 9, *ver sección de Advertencias y Precauciones*. La alcalinización de la orina puede ser resultado de cambios drásticos en la dieta; por ejemplo, de una dieta carnívora a una dieta vegetariana, o de la ingestión masiva de amortiguadores gástricos alcalinizantes.

Estudios Clínicos

No relevantes para este producto.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEMIKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

En los estudios a corto plazo en ratas, la memantina, igual que otros antagonistas de los receptores NMDA, han inducido vacuolización y necrosis neuronal (lesiones de Olney) solamente después de dosis que resultaron en concentraciones séricas pico muy altas. La vacuolización y necrosis han sido precedidas por ataxia y otros signos preclínicos. Como los efectos no se han observado en los estudios a largo plazo en roedores ~~oni~~ en no roedores, se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Se observaron inconsistentemente alteraciones oculares en los estudios de toxicidad de dosis repetidas en roedores y perros, pero no en los monos. Los exámenes oftalmoscópicos específicos en los estudios clínicos con memantina no revelaron alteraciones oculares.

En los roedores se observó fosfolipidosis en los macrófagos pulmonares atribuible a la acumulación de memantina en los lisosomas. Este efecto es conocido con otras sustancias activas con propiedades anfifílicas catiónicas. ~~Una~~ *Es posible que exista una* relación entre esta acumulación y la vacuolización observada en los pulmones. Este efecto sólo se observó con dosis altas en ~~los~~ roedores. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

No se ha observado genotoxicidad después de las pruebas de memantina en los ensayos convencionales. No hubo evidencia de carcinogenicidad en los estudios durante toda la vida en ratones y ratas. La memantina no fue teratogénica en las ratas y conejos, incluso en las dosis maternalmente tóxicas, no se advirtieron efectos adversos de la memantina sobre la fertilidad. En las ratas, se observó reducción del crecimiento fetal con los niveles de exposición, los cuales son idénticos o ligeramente más altos que en la exposición humana.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MEMIKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Vida de Anaquel

La fecha de caducidad está indicada en el empaque.

Almacenamiento

Almacenar a menos de 30°C.

Naturaleza y Contenido del Envase

Estuche de cartulina impreso que contiene blister de PVC-PVDC/Alu

Incompatibilidades

No hay información relevante disponible.

Uso y Manejo

No hay requerimientos especiales para el uso o manejo de este producto.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

~~Número de la versión: 01~~

Número de versión: 03

Fecha de versión: 26 noviembre 2012



