

CONEXINE® 20 mg MEMANTINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:
Clorhidrato de memantina..... 20 mg
Ludipress, celulosa microcristalina,
croscarmelosa sódica, estearato de magnesio,
opadry YS1-7003 y óxido de hierro amarillo..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).
Neuroprotector. Antidemencial.

INDICACIONES

Tratamiento sintomático de los trastornos cognitivos en pacientes
con enfermedad de Alzheimer de grado moderado a severo.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Farmacodinamia

La memantina actúa como antagonista no competitivo de afinidad
moderada de los receptores voltaje-dependientes NMDA de glutamato.
Antagoniza los efectos lesivos sobre la función neuronal de los niveles elevados y sostenidos de glutamato.

Existe evidencia cada vez más clara que el funcionamiento defectuoso de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular relacionada con los receptores NMDA, contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Farmacocinética

La memantina se absorbe en forma completa a nivel intestinal, no siendo afectada dicha absorción por las comidas. Alcanza las concentraciones plasmáticas pico entre las 3 y las 8 horas posteriores a la toma.

Las dosis diarias de 20 mg producen concentraciones plasmáticas constantes de memantina que oscilan entre 70 y 150 ng/ml (0,5 - 1 µmol), con importantes variaciones interindividuales. Cuando se administraron dosis diarias comprendidas entre 5 y 30 mg diarios, se obtuvo un índice medio LCR/suero de 0,52.

El volumen de distribución es de aproximadamente 10 l/kg. Alrededor del 45 % de la memantina se encuentra unida a proteínas plasmáticas.

En el hombre, aproximadamente el 80 % de los compuestos circulantes relacionados con memantina están presentes como droga madre. En estudios *in vitro* no se ha detectado ningún metabolito catalizado por el CYP450. Los principales metabolitos en humanos son N-3,5-dimetil-gludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi-memantina y 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Estos metabolitos muestran mínima actividad antagonista NMDA. La vida media de eliminación de la memantina oscila entre 60 y 100 horas. La eliminación del fármaco es por vía renal, principalmente sin modificar aunque también en forma de metabolitos inactivos. En voluntarios con función renal normal, el clearance total (Cl_{tot}) asciende a 170 ml/min/1,73 m² y parte del clearance total renal se logra por secreción tubular. El índice de eliminación renal de la memantina puede reducirse entre 7 y 9 veces bajo condiciones de orina alcalina. La alcalinización de la orina puede producirse por cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de la carnívora a la vegetariana o por una ingesta masiva de neutralizantes de la acidez gástrica.

Los estudios en voluntarios sanos han demostrado una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis entre 10 y 40 mg.

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

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

CONEXINE® 20 mg se administra con una posología progresiva que debe adaptarse a las necesidades, respuesta terapéutica y la tolerancia de cada paciente en particular. Los comprimidos deben administrarse una vez al día, siempre a la misma hora y pueden tomarse con o sin alimentos. Se recomienda iniciar la terapia sólo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente la administración del fármaco en forma correcta.

Tratamiento sintomático de los trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad de Alzheimer de grado moderado a severo

Adultos

La dosis máxima diaria es de 20 mg/día (1 comprimido). Para reducir la posibilidad de sufrir efectos indeseados, la dosis de mantenimiento se alcanzará mediante incrementos de 5 mg semanales durante las primeras 3 semanas. El esquema posológico recomendado es el siguiente:

Primera semana (días 1 - 7): 5 mg diarios (1/2 comprimido de CONEXINE® de 10 mg).

Segunda semana (días 8 - 14): 10 mg diarios (1 comprimido de CONEXINE® de 10 mg).

Tercera semana (días 15 - 21): 15 mg diarios (1 comprimido y 1/2 de CONEXINE® de 10 mg).

Cuarta semana y subsiguientes: 20 mg diarios (1 comprimido de CONEXINE® de 20 mg).

Poblaciones especiales

Ancianos

La dosis recomendada en pacientes mayores de 65 años es la misma que en adultos (20 mg diarios), con igual esquema de incremento de dosis.

Niños y jóvenes menores de 18 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la memantina en niños y jóvenes, por lo que no deberá utilizarse en menores de 18 años.

Pacientes con disfunción renal

En pacientes con disfunción renal leve (niveles séricos de creatinina de 50 - 80 ml/min), no es necesario un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 - 49 ml/min), la dosis diaria no debe superar inicialmente los 10 mg. Si existe buena tolerancia a esta dosis después de por lo menos 7 días de tratamiento, la dosis diaria podría aumentarse hasta 20 mg de acuerdo con el esquema estándar de titulación. En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 5 - 29 ml/min), la dosis diaria debe ser de 10 mg diarios.

Pacientes con disfunción hepática

En pacientes con disfunción hepática leve o moderada (Child-Plugh A y Child-Plugh B) no es necesario realizar ajuste de dosis. No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave y por lo tanto no se recomienda la administración de memantina en estos pacientes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al producto. Estados graves de confusión mental. Alteraciones graves de la función hepática. Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Información para pacientes y cuidadores

El cuidador debe ser instruido acerca de la administración recomendada y del ajuste de dosis (intervalo mínimo de 1 semana entre cada incremento de dosis) (Ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

Condiciones neurológicas

En base a consideraciones farmacológicas y reportes aislados, se recomienda utilizar el medicamento con cautela en pacientes epilépticos, con antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo de convulsiones.

Condiciones génito-urinarias

Ante situaciones que incrementen el pH urinario es necesario un control particularmente cuidadoso del paciente, dado que puede reducirse el índice de eliminación renal del fármaco. Tales situaciones incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de la carnívora a la vegetariana o una ingesta alta de neutralizantes de la acidez gástrica. Asimismo, el pH de la orina puede incrementarse por causa de acidosis tubular renal o infecciones graves del tracto urinario con bacterias del género *Proteus*.

Coadministración con antagonistas NMDA

Se debe evitar la administración concomitante de memantina con antagonistas del receptor NMDA como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo receptor de la memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente las relacionadas con el SNC) pueden ser más frecuentes o más intensas (Ver **Interacciones medicamentosas**).

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción hepática

Ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION.

Pacientes con disfunción renal

Ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION.

Pacientes con trastornos cardiovasculares

En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada e hipertensión no controlada. Debido a esto, sólo se dispone de datos limitados con este grupo de pacientes y por lo tanto requerirán control especial durante el tratamiento con memantina.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

La memantina no evidenció potencial genotóxico cuando se evaluó en ensayos de mutación reversa *in vitro* en *S. typhimurium* o en *E. coli*; en ensayos de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos y en ensayos *in vivo* realizados en ratas y ratones.

No se observaron daños en la fertilidad y reproducción cuando fue administrada oralmente a ratas, con dosis de hasta 18 mg/kg/día.



BETA

TECNOLOGIA
FARMACEUTICA
INNOVADORA

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 49.571.

Elaborado en Ruta 5 Nº 3753 -

Parque Industrial - La Rioja.

265514-C

Embarazo

No se disponen de datos clínicos sobre la administración de memantina durante el embarazo. Estudios en 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. Debido a que no se conoce el riesgo potencial del empleo de memantina durante el embarazo, debería evitarse la administración del fármaco durante este período.

Lactancia

Es posible que la memantina pase a la leche materna dado su carácter lipofílico, en tanto que se desconocen los potenciales efectos sobre el lactante. Por lo tanto, está contraindicado el empleo de CONEXINE® durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

En la enfermedad de Alzheimer se encuentra alterada la capacidad de conducción de vehículos y el manejo de maquinarias. Además, la memantina puede modificar la capacidad de reacción en la conducción de vehículos o la manipulación de maquinarias.

Interacciones medicamentosas

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

- Los efectos de los anticolinérgicos, L-Dopa y agonistas dopaminérgicos pueden aumentar por el tratamiento simultáneo con antagonistas del receptor NMDA. Pueden disminuir los efectos de los barbitúricos y los neurolepticos con el empleo conjunto con la memantina. Con la administración simultánea de memantina con dantroleno o baclofeno puede modificarse el efecto, por ello debe hacerse eventualmente un ajuste de dosis.

- Se debe evitar el uso simultáneo de memantina y amantadina por el riesgo de psicosis tóxica. Los 2 compuestos constituyen antagonistas del receptor NMDA químicamente emparentados. Lo mismo se aplica a ketamina y dextrometorfano. Hay un caso clínico publicado sobre la posible interacción entre memantina y fenitoína.

- Los efectos de las drogas antimuscarínicas pueden verse potenciados cuando son coadministradas con memantina.

- Los efectos de la selegilina pueden verse aumentados cuando es coadministrada con memantina.

- Dado que la memantina es parcialmente eliminada a través de mecanismos de secreción tubular renal, la coadministración de otros fármacos como triamtireno, cimetidina, ranitidina, quinidina y nicotina, que utilizan el mismo sistema catiónico, podría aumentar los niveles plasmáticos de estos fármacos.

- Existe la posibilidad de reducción de los niveles séricos de hidroclorotiazida cuando se administra en forma simultánea con memantina.

- Dado que la unión a proteínas plasmáticas de la memantina es baja (45 %), resulta improbable que exista interacción con drogas que están altamente unidas a proteínas plasmáticas como la digoxina.

- Se han informado casos aislados de incremento del cociente internacional normalizado (NIR) en pacientes tratados concomitantemente con warfarina. Aunque no se ha establecido relación causal, es aconsejable realizar un control estrecho del tiempo de protrombina o NIR, en pacientes tratados con anticoagulantes orales.

- En estudios farmacocinéticos a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sanos, no se han observado interacciones relevantes entre memantina y gliburida/metformina o donepeilo.

- En un ensayo clínico realizado en sujetos jóvenes sanos, no se han observado efectos relevantes de memantina sobre la farmacocinética de la galantamina.

- En ensayos efectuados *in vitro*, la memantina no inhibió las isoformas CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa ni las sulfatasa.

EFFECTOS ADVERSOS

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de grado leve a grave, en los que se incluyeron 1.784 pacientes tratados con memantina y 1.595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de eventos adversos con memantina no difirió de la detectada en el grupo placebo. Los eventos adversos fueron, en general, de intensidad leve a moderada y aquellos que se observaron con una frecuencia de aparición mayor en el grupo tratado con memantina en relación al grupo que recibió placebo fueron: vértigo (6,3 vs. 5,6 %, respectivamente), dolor de cabeza (5,2 vs. 3,9 %), estreñimiento (4,6 vs. 2,6 %), somnolencia (3,4 vs. 2,2 %) e hipertensión (4,1 vs. 2,8 %).

Los eventos adversos enumerados en la siguiente tabla, proceden de los ensayos clínicos realizados con memantina y de la experiencia clínica postcomercialización. Los eventos adversos se enumeran en orden de gravedad decreciente, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Los eventos adversos se categorizan de acuerdo al sistema de clasificación por órganos utilizando la siguiente nomenclatura: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $\leq 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$), raros (de $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$), muy raros (de 0 a $< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Alteración de la marcha
Trastornos gastrointestinales	Muy raros	Convulsiones
	Frecuentes	Estreñimiento
	Poco frecuentes	Vómitos
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis ²
Infecciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
	Poco frecuentes	Trombosis venosa / tromboembolismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Fatiga
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Somnolencia
	Poco frecuentes	Confusión
		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.

SOBREDOSIFICACION

Se dispone de experiencia limitada de casos de sobredosis.

Con ingestas relativamente altas (200 y 105 mg diarios durante 3 días) se ha informado cansancio, debilidad y/o diarrea o han sido asintomáticos. En casos de ingestas por debajo de 140 mg o dosis desconocida, se detectaron síntomas correspondientes al SNC (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 reportada (2.000 mg de memantina), el paciente sobrevivió con efectos a nivel del SNC (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 (400 mg por vía oral) el paciente también sobrevivió y se recuperó. Este paciente experimentó síntomas a nivel del SNC tales como: inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, somnolencia, estupor e inconsciencia.

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático. Se deben utilizar procedimientos destinados a la eliminación del medicamento, como por ejemplo: lavado gástrico, carbón activado, acidificación de la orina, diuresis forzada. La implementación de los mismos dependerá de las condiciones clínicas del paciente, la cantidad ingerida y el tiempo transcurrido desde la ingesta.

En caso de aparición de signos y síntomas de sobreestimulación general del 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 General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Profesor A. Posadas"

Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

Envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos.

OTRAS PRESENTACIONES

CONEXINE® 10 mg: envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 02.10.