

Neuroplus XR 7/14/21/28

Memantine clorhidrato
7 mg / 14 mg / 21 mg / 28 mg



Baliarda

Expendio bajo receta
Industria Argentina

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

FORMULA:

Neuroplus XR 7:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Memantine clorhidrato 7,0 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 15, etilcelulosa, trietilcitrate, talco, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, dióxido de titanio, c.s.p.1 comprimido.

Neuroplus XR 14:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Memantine clorhidrato 14,0 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 15, etilcelulosa, trietilcitrate, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante, laca amarillo de quinolina, laca amarillo ocaso, c.s.p. 1 comprimido.

Neuroplus XR 21:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Memantine clorhidrato 21,0 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 15, etilcelulosa, trietilcitrate, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante, laca amarillo de quinolina, c.s.p. 1 comprimido.

Neuroplus XR 28:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Memantine clorhidrato 28,0 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 15, etilcelulosa, trietilcitrate, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante, laca amarillo de quinolina, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Neuroprotector. Antidemencial. (Código ATC: N06DX).

INDICACIONES

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de intensidad moderada a severa.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA:

El memantine es un inhibidor no competitivo de los receptores de Glutamato del subtipo NMDA, mecanismo por el cual inhibe el ingreso excesivo de calcio a la neurona, previniendo la neurotoxicidad. Estudios in vitro han demostrado que memantine no afecta la inhibición reversible de la acetilcolinesterasa producida por donepecilo, galantamina o tacrina.

La eficacia de memantine, como monoterapia o tratamiento con comitante con donepecilo, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ha sido demostrada en dos estudios clínicos doble ciego, placebo controlados, que evaluaron tanto las funciones cognitivas como las actividades de la vida diaria. En ambos estudios se produjeron mejoras estadísticamente significativas en los puntajes de las escalas SIB (Batería de Deterioro Severo) y ADCS-ADL (Inventario de las Actividades Cotidianas - Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer), en comparación con el grupo placebo. En un tercer estudio clínico, doble ciego, de 12 semanas de duración, en pacientes con demencia severa, el tratamiento con memantine resultó estadísticamente superior a placebo en dos escalas de valoración independientes, CGI (Impresión Clínica Global) y BGP (Escala de Valoración del Comportamiento Geriátrico, subescala "dependencia de cuidados ajenos").

FARMACOCINETICA:

Absorción y Distribución: si bien no se dispone de datos farmacocinéticos comparativos entre comprimidos de memantine de liberación prolongada, y comprimidos de liberación inmediata, en un estudio en el que se comparó 28 mg de memantine en cápsulas de liberación prolongada una vez al día con 10 mg de memantine en comprimidos de liberación inmediata dos veces al día, los valores de C_{max} y ABC₀₋₂₄ fueron respectivamente 48% y 33%, más altos para las cápsulas de liberación prolongada.

Administrado por vía oral, memantine es bien absorbido. La C_{max} de las cápsulas de liberación prolongada se alcanza, en promedio, luego de 9 a 12 horas de la toma. La farmacocinética es lineal dentro del rango de dosis terapéuticas. La administración simultánea con los alimentos no influye sobre la absorción. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 18 horas después de la administración con los alimentos frente a aproximadamente 25 horas después de la administración con el estómago vacío.

El volumen de distribución promedio es de 9-11 l/kg y la unión a proteínas es baja (45%).

Metabolismo y Eliminación: memantine sufre metabolismo hepático. Alrededor del 48% de la dosis administrada es eliminada sin cambios en la orina; el resto es metabolizado principalmente a

tres metabolitos polares, farmacológicamente inactivos.

Las enzimas pertenecientes al citocromo P450 no juegan un rol importante en el metabolismo de memantine. La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 60-80 horas.

El clearance renal involucra secreción tubular activa regulada por reabsorción tubular dependiente del pH.

Situaciones clínicas particulares:

Disfunción renal: luego de la administración de una dosis única de 20 mg (liberación inmediata), el ABC_{0-∞} incrementó un 4%, 60% y 115% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. La vida media de eliminación terminal incrementó un 18%, 41% y 95% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. **Disfunción hepática:** luego de la administración de una dosis única de 20 mg (comprimido de liberación inmediata), en pacientes con insuficiencia hepática moderada no se observaron cambios en la C_{max} y el ABC, en comparación con voluntarios sanos. Sin embargo, la vida media de eliminación terminal incrementó un 16% en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos.

Edad: la farmacocinética de memantine en pacientes ancianos es comparable a la de los jóvenes.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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 apropiados (por ejemplo DSM IV ó NINCDS-ADRD). Se recomienda iniciar la terapia con memantine sólo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente la ingesta del fármaco en forma correcta.

La adecuación en los pacientes debe realizarse en forma individual, con un incremento progresivo de la dosis al comenzar con el tratamiento.

La dosis inicial recomendada es de 7 mg/día. Esta dosis podrá aumentarse gradualmente de a 7 mg/semana en función de la respuesta y tolerabilidad del paciente. La dosis máxima recomendada es de 28 mg/día.

Esquema posológico orientativo:

	Posología
1° Semana	7 mg/día.
2° Semana	14 mg/día.
3° Semana	21 mg/día.
4° Semana y siguientes	28 mg/día.

Situaciones posológicas particulares:

Transferencia desde un tratamiento con comprimidos de liberación inmediata a comprimidos recubiertos de liberación prolongada:

gada: los pacientes bajo tratamiento con 10 mg/día de memantine liberación inmediata, podrán cambiar según indicación médica a un comprimido recubierto/día de 14 mg de memantine liberación prolongada; mientras que los pacientes bajo tratamiento con 20 mg/día (10 mg dos veces al día) de memantine liberación inmediata, podrán cambiar según indicación médica a un comprimido recubierto/día de 28 mg de memantine liberación prolongada. No hay estudios comparativos entre comprimidos recubierto de liberación prolongada y comprimidos de liberación inmediata.

En pacientes con insuficiencia renal severa tratados con dosis terapéuticas de 5 mg de memantine de liberación inmediata dos veces al día, pueden cambiar a 14 mg de memantine de liberación prolongada una vez al día.

Insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, mientras que en pacientes con insuficiencia renal severa la dosis diaria recomendada debe reducirse (14 mg/día).

Insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B). No se recomienda el empleo del producto en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Modo de administración:

El producto puede administrarse con o fuera de las comidas. Los comprimidos deben ingerirse enteros sin partir, masticar ni triturar.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS:

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria: dado que este producto puede alterar la velocidad de reacción en pacientes que conducen vehículos u operan maquinarias y que la enfermedad de Alzheimer *per se* conduce a un deterioro de tales aptitudes, se recomienda precaución en pacientes que operan maquinarias peligrosas o conducen automóviles.

PRECAUCIONES:

Condiciones neurológicas: memantine no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con convulsiones. En estudios clínicos, se observaron convulsiones en el 0,3% de los pacientes tratados con memantine y en el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo.

El producto debe ser usado con precaución en pacientes con epilepsia o antecedentes de convulsiones.

Condiciones genitourinarias: todos aquellos factores que incrementen el pH urinario (por ej. modificaciones radicales del régimen alimentario, ingesta importante de alcalinizantes, acidosis tubular renal, infección severa de las vías urinarias debida a género Proteus) pueden disminuir la eliminación urinaria de memantine e incrementar sus niveles plasmáticos.

Insuficiencia hepática: Véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINIS-

NISTRACION).
Insuficiencia renal: véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: la experiencia clínica en pacientes con antecedente reciente de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión arterial no controlada es limitada. Dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. En consecuencia, se recomienda precaución durante el tratamiento con memantine en este grupo de pacientes.

Embarazo: la experimentación en ratas y conejos con dosis de hasta 6 y 21 veces respectivamente la dosis máxima recomendada en humanos, no ha demostrado efectos teratogénicos. Sin embargo, en ratas, se observó leve toxicidad materna, disminución del peso de las crías y un incremento en la incidencia de vértebras cervicales no osificadas. No habiendo estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, el producto debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos.

Lactancia: se desconoce si memantine se excreta en la leche materna. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche humana, se desaconseja su empleo en madres que amamantan.

Pacientes pediátricos: la seguridad y eficacia de memantine en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Interacciones medicamentosas:

Antagonistas de NMDA: el uso concomitante de memantine y otros antagonistas de la NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfan) no ha sido sistemáticamente evaluado. No obstante, debido al riesgo de psicosis farmacotóxica, se desaconseja la administración concomitante.

Efecto de memantine sobre drogas metabolizadas por el sistema hepático citocromo CYP450: estudios *in vitro* demostraron que memantine es un inhibidor débil del CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Asimismo la administración de memantine, en dosis superiores a las terapéuticas, no indujo el CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 y CYP3A4/5. En consecuencia, no son de esperar interacciones farmacocinéticas con drogas metabolizadas por estas enzimas.

Efecto de inhibidores y/o inductores de enzimas microsomales sobre memantine: memantine se elimina predominantemente por vía renal. En consecuencia, no es de esperar que drogas que inducen y/o inhiben el sistema CYP450 alteren el metabolismo de memantine.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa: en estudios clínicos controlados de 24 semanas de duración en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados concomitante con memantine y donepecilo, no se han observado cambios relevantes en la farmacocinética de ninguna de las dos drogas. El perfil de reacciones adversas observado con la combinación de memantine liberación inmediata y donepecilo fue similar al observado durante la administración de donepecilo como monodroga.

Drogas eliminadas por vía renal: dado que memantine es eliminada en parte por secreción tubular, la coadministración de

drogas que son eliminadas por la misma vía (por ej. hidroclorotiazida, triamtereno, metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, y nicotina), puede potencialmente alterar los niveles plasmáticos de ambas drogas. Sin embargo, la administración concomitante de memantine e hidroclorotiazida / triamtereno no afectó la biodisponibilidad de memantine o triamtereno pero la biodisponibilidad de hidroclorotiazida disminuyó un 20%. Asimismo durante la coadministración de memantine y la asociación glibenclamida/metformina no se han observado cambios relevantes en la farmacocinética de ninguna de las drogas, ni se modificó la capacidad hipoglucemiante de la asociación.

Alcalinizantes urinarios: teniendo en cuenta que la eliminación renal de memantine se reduce hasta un 80% cuando se alcaliniza la orina hasta un pH = 8, la administración de drogas como los inhibidores de la anhidrasa carbónica o bicarbonato de sodio puede llevar a una acumulación de la droga con un posible incremento de las reacciones adversas (Véase PRECAUCIONES).

Drogas con alta unión a proteínas plasmáticas: debido a la baja unión a proteínas plasmáticas de memantine, es poco probable la interacción entre memantine y drogas con alta unión a proteínas plasmáticas (warfarina, digoxina).

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento afectaron al 10% de los pacientes tratados con memantine liberación prolongada en estudios clínicos controlados, comparado con el 6,3% de los pacientes del grupo placebo. La reacción adversa más común asociada con la discontinuación del tratamiento reportada con una incidencia superior a placebo fue mareo.

Las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados reportadas con una incidencia $\geq 5\%$ y superior a placebo, fueron: cefalea, diarrea y mareo.

Otras reacciones observadas con una incidencia $\geq 2\%$ y superior a placebo, fueron:

Gastrointestinales: diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos.

Musculoesqueléticos: dolor de espalda.

Neurológicos: mareos, cefalea, somnolencia.

Psiquiátricos: ansiedad, depresión, reacción agresiva.

Cardiovasculares: hipertensión, hipotensión.

Metabólicos y Nutricionales: aumento de peso.

Urinarios: incontinencia urinaria.

Otros: gripe.

Cambios en los signos vitales: en estudios clínicos no se han observado cambios significativos en los signos vitales (pulso, presión diastólica y sistólica, peso) en pacientes tratados con memantine. La comparación de los signos vitales en posición supina y de pie en pacientes con Alzheimer que recibieron memantine o placebo indicó que el tratamiento con memantine no se asocia con cambios ortostáticos.

Cambios en los parámetros de laboratorio / ECG: no se han informado cambios significativos en las determinaciones de laboratorio de química sanguínea, hematología y orina ni en el ECG

en pacientes tratados con memantine, en comparación con placebo.

Otras reacciones adversas observadas durante estudios clínicos fueron: anemia, bradicardia, infarto de miocardio, incontinencia fecal, náuseas, astenia, fatiga, trastornos en la marcha, irritabilidad, edema periférico, pirexia, bronquitis, nasofaringitis, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, caídas, anorexia, deshidratación, disminución del apetito, hiperglucemia, artralgia, dolor de las extremidades, convulsiones, síncope, temblor, agitación, estado de confusión, delirio, desorientación, alucinaciones, insomnio, inquietud, tos, disnea.

Reportes post-comercialización: desde la introducción de memantine en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): bloqueo auriculoventricular, síndrome del túnel carpiano, fractura ósea, infarto cerebral, dolor torácico, claudicación, colitis, disquinesia, disfagia, gastritis, reflujo gastroesofágico, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, hemorragia intracranial, ilea hepática, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia, ileo, impotencia, malestar, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis, neumonía por aspiración, insuficiencia renal aguda, prolongación del intervalo QT, inquietud, síndrome de Stevens-Johnson, muerte súbita, taquicardia supraventricular, taquicardia, disquinesia tardía, trombocitopenia, ideación suicida, alucinaciones, coelitis, trombosis venosa profunda, disminución de los niveles de conciencia, encefalopatía, incremento del RIN, Parkinsonismo, sepsis.

SOBREDOSIFICACION:

Los signos y síntomas reportados por sobredosis con formulaciones de memantine (monodroga o combinadas con otras drogas y/o alcohol) en estudios clínicos y con productos del mercado, incluyen: inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, somnolencia, estupor, pérdida de la conciencia, agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en ECG, aumento de la presión sanguínea, letargo, movimientos lentos, marcha inestable, vértigo, vómitos y debilidad.

Se ha informado un caso de sobredosis en un paciente que ingirió 2,0 g de memantine en combinación con medicación hipoglucemiante, reportándose: coma, diplopía y agitación. El paciente se recuperó posteriormente.

Otro caso informado, fue el de un paciente que ingirió 112 g/día de memantine liberación prolongada durante 31 días reportándose: elevación del ácido úrico sérico, elevación de la fosfatasa alcalina sérica y bajo recuento de plaquetas.

Ningún caso fue fatal.

Tratamiento: en caso de sobredosis deberá instaurarse un tratamiento sintomático y de soporte. La eliminación de memantine puede incrementarse mediante la acidificación de la orina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital Posadas:

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-2247 / 4962-6666

PRESENTACION:

Neuroplus XR 7:

Envases con 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.



Comprimidos oblongos, color blanco.

Neuroplus XR 14:

Envases con 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.



Comprimidos oblongos, color verde claro.

Neuroplus XR 21:

Envases con 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.



Comprimidos oblongos, color verde.

Neuroplus XR 28:

Envases con 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.



Comprimidos oblongos, color verde oscuro.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Conservar a temperatura no superior a 30 °C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 47.363

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.



Última revisión: Mayo 2015



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires