



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6942

BUENOS AIRES, 27 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009036-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto AKATINOL / MEMANTINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS RANURADOS 10 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg; 10 mg; 15 mg; 20 mg (ENVASE DE INICIO DE TRATAMIENTO), autorizado por el Certificado N° 43.895.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 215 vuelta obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6942

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

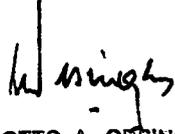
ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 138 a 161, 163 a 186 y 188 a 214, desglosando de fojas 138 a 145, 163 a 170 y 188 a 196, para la Especialidad Medicinal denominada AKATINOL / MEMANTINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS RANURADOS 10 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg; 10 mg; 15 mg; 20 mg (ENVASE DE INICIO DE TRATAMIENTO), propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.895 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-009036-12-9

DISPOSICIÓN N° 6942


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

AKATINOL® 10 mg
MEMANTINA 10 mg
Comprimidos recubiertos ranurados

Industria Alemana
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Memantina clorhidrato 10 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina 131,750 mg, croscarmelosa sódica 6,750 mg, sílica coloidal anhidra 0,750 mg, estearato de magnesio 0,750 mg, opadry amarillo consistente en: hipromelosa 3,750 mg, dióxido de titanio 1,800 mg, macrogol 400 0,375 mg, óxido de hierro amarillo 0,075 mg.

Estos comprimidos recubiertos tienen un color amarillo pálido a amarillo, con forma ovalada, con línea de corte y grabados "10" en un lado y "MM" en el otro. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Acción terapéutica

Nootrópico. Neuroprotector. Neutraliza el daño neuronal por aminoácidos excitatorios.

Código ATC: N06DX01.

Indicaciones

Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

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 demencia neurodegenerativa.

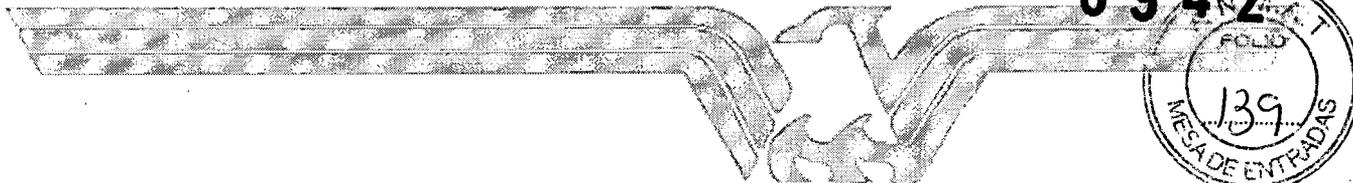
Memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, de afinidad moderada y voltaje dependiente. Modula los efectos de los niveles tónicos de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal.

Ensayos clínicos

Un ensayo pivotal 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 memantine 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 pivotal 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.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Barragüe
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



6942



PHOENIX

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 evaluación 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%. El 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 μmol) 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.

Metabolismo

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-dimetilgludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi-memantina y 1-nitroso-3,5-dimetiladamantano. Ninguno de estos metabolitos muestra actividad antagonista NMDA. No se ha detectado *in vitro* metabolismo catalizado por citocromo P 450.

En un estudio con ^{14}C -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 clearance total (Cl_{tot}) asciende a 170 ml/min/1,73 m^2 y parte del clearance 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 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 buffers gástricos alcalinizantes.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Barrague
Co-Directora Técnica MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

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 μmol en la corteza frontal humana.

Posología y modo de administración

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 fármaco por parte del paciente. Se debe realizar el diagnóstico siguiendo las directrices actuales.

La tolerabilidad y la dosis de memantina se deben reevaluar de forma regular, preferiblemente dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto el beneficio clínico de memantina y la tolerabilidad del paciente al tratamiento se deben reevaluar de forma regular de acuerdo a las directrices clínicas vigentes. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras el beneficio terapéutico sea favorable y el paciente tolere el tratamiento con memantina. La interrupción del tratamiento con memantina debería considerarse cuando ya no se evidencie su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

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

Adultos

Titulación de dosis

La dosis máxima diaria es de 20 mg al día. Para reducir el riesgo de efectos adversos, esta dosis de mantenimiento debe alcanzarse mediante un incremento de dosis durante las 3 primeras semanas de tratamiento en el que se incremente 5 mg por semana de la siguiente forma:

Semana 1 (día 1-7):

El paciente debe tomar la mitad de un comprimido recubierto de 10 mg (5 mg) 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 dos comprimidos recubiertos de 10 mg (20 mg) al día.

Dosis de mantenimiento

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

Pacientes de edad avanzada

Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día (dos comprimidos de 10 mg administrados una vez al día), tal como se ha descrito anteriormente.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Akatino® en niños menores de 18 años debido a una falta de datos de seguridad y eficacia.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica No. 15571
 AUTORIZADA



PHOENIX

Insuficiencia renal

En pacientes con función renal levemente afectada (clearance de creatinina de 50 - 80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance 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 titulación estándar. En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance 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 grave. No se recomienda la administración de Akatinol® en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones

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 la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas [principalmente las relacionadas con el sistema nervioso central (SNC)] pueden ser más frecuentes o más intensas.

Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario pueden requerir una monitorización rigurosa del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de buffers 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 presenten estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

Interacciones medicamentosas

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 de antagonistas del 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. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas del NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Lafrague
 Co-Directora Técnica NMP, 16571
 APODERADA



PHOENIX

También hay un caso clínico 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 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 principio activo-principio activo 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*.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de 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.

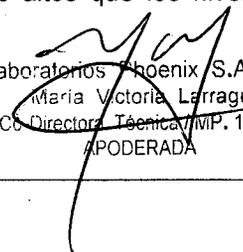
Se observaron cambios oculares en estudios de toxicidad de dosis repetidas en roedores y perros, pero no en monos. Los exámenes específicos oftalmoscópicos realizados en estudios clínicos con memantina no revelaron cambios oculares.

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 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 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.

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 con niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición en humanos. No se


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Maria Victoria Larrague
 C.O. Directora Técnica / IMP. 15571
 APODERADA

PHOENIX

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.

Uso en pediatría

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

Uso en ancianos

Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día (dos comprimidos de 10 mg administrados una vez al día), tal como se ha descrito anteriormente.

Uso en insuficiencia hepática y renal

Insuficiencia renal: en pacientes con función renal levemente afectada (clearance de creatinina de 50 - 80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance 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 titulación estándar. En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance 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 grave. No se recomienda la administración de memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La enfermedad de Alzheimer de moderada a grave afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar maquinarias. Además, memantina presenta una influencia de leve a moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen las precauciones adecuadas.

Reacciones adversas

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con memantina y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderados en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo 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 enumeradas en la siguiente tabla proceden de los ensayos clínicos realizados con memantina y la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / M.P. 15571
PODERADA



PHOENIX

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).

Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Somnolencia
	Poco frecuentes	Confusión
	Poco frecuentes	Alucinaciones ¹
	Frecuencia no conocida	Reacciones psicóticas ²
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Alteración de la marcha
	Muy raras	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
	Poco frecuentes	Trombosis venosa/ tromboembolismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
	Poco frecuentes	Vómitos
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis ²
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Fatiga

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

² Se han notificado casos aislados en la experiencia poscomercialización.

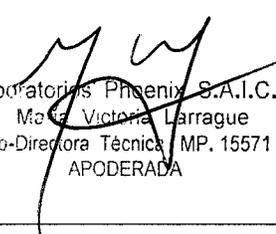
La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia poscomercialización, se ha notificado la aparición de éstos acontecimientos en pacientes tratados con memantina.

Sobredosificación

Solo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización.

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 diarreas).


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 M^{ca} Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica, MP. 15571
 APODERADA



PHOENIX

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 clínicos estándar para la eliminación del principio activo de forma apropiada, por ejemplo: 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 sobrestimulación 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 Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación

No exponer a temperaturas mayores de 30 °C.

Presentación

Se presenta en envases con 14, 28, 30, 50 y 100 comprimidos recubiertos ranurados.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43.895.

Elaborado en: Merz Pharmaceuticals GmbH. D - 60318. Frankfurt / Main – Alemania.

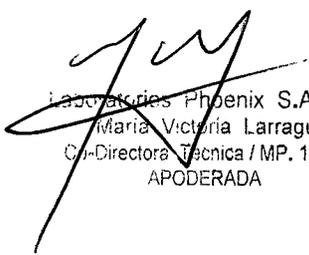
Importado por: Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F. Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

e-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión:/...../..... – Disp. N°


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PROYECTO DE PROSPECTO

AKATINOL® 20 mg
MEMANTINA 20 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Alemana
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Memantina clorhidrato 20 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina 263,500 mg, croscarmelosa sódica 13,500 mg, sílica coloidal anhidra 1,500 mg, estearato de magnesio 1,500 mg, opadry rosa consistente en: hipromelosa 7,500 mg, dióxido de titanio 3,3984 mg, macrogol 400 0,750 mg, óxido de hierro amarillo 0,1512 mg, óxido de hierro rojo 0,2004 mg.

Estos comprimidos tienen un color rosa y son fusiformes con el número "20" impreso en una cara y "MEM" en la otra.

Acción terapéutica

Nootrópico. Neuroprotector. Neutraliza el daño neuronal por aminoácidos excitatorios.

Código ATC: N06DX01.

Indicaciones

Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.

Propiedades Farmacológicas

Acción Farmacológica

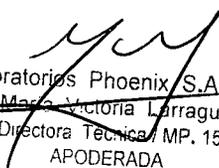
Existe una evidencia cada vez más clara de que el mal funcionamiento de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular en los receptores NMDA, contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la enfermedad hacia demencia neurodegenerativa.

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 pivotal 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 más 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 pivotal 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.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

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 evaluación 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%. El 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 μmol) 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.

Metabolismo

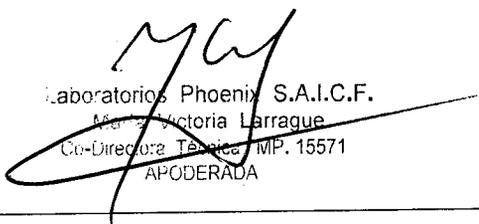
En el hombre, aproximadamente el 80% del material circulante relacionado con memantina está presente como compuesto inalterado. Los principales metabolitos en humanos son N-3,5-dimetilgludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi-memantina y 1-nitroso-3,5-dimetiladamantano. Ninguno de estos metabolitos muestra actividad antagonista NMDA. No se ha detectado *in vitro* metabolismo catalizado por citocromo P 450.

En un estudio con ^{14}C -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 clearance total (Cl_{tot}) asciende a 170 ml/min/1,73 m^2 y parte del clearance 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 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 buffers gástricos alcalinizantes.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



PHOENIX

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 μmol en la corteza frontal humana.

Posología y modo de administración

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 fármaco por parte del paciente. Se debe realizar el diagnóstico siguiendo las directrices actuales.

La tolerabilidad y la dosis de memantina deben reevaluarse de forma regular, preferiblemente dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto el beneficio clínico de memantina y la tolerancia del paciente al tratamiento deben reevaluarse de forma regular de acuerdo a las directrices clínicas vigentes. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras el beneficio terapéutico sea favorable y el paciente tolere el tratamiento con memantina. La discontinuación de memantina debería considerarse cuando ya no se evidencie su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

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

Adultos

Titulación de dosis

La máxima dosis diaria es de 20 mg al día. Para reducir el riesgo de efectos adversos, esta dosis de mantenimiento debe alcanzarse mediante un incremento de dosis de 5 mg durante las 3 primeras semanas de tratamiento de la siguiente manera. Para el ajuste están disponibles comprimidos de otras dosis.

Semana 1 (día 1-7)

El paciente debe tomar un comprimido recubierto de 5 mg al día durante 7 días.

Semana 2 (día 8-14)

El paciente debe tomar un comprimido recubierto de 10 mg al día durante 7 días.

Semana 3 (día 15-21)

El paciente debe tomar un comprimido recubierto de 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

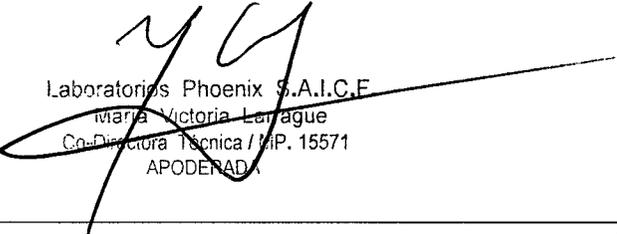
La dosis recomendada de mantenimiento es de 20 mg al día.

Pacientes de edad avanzada

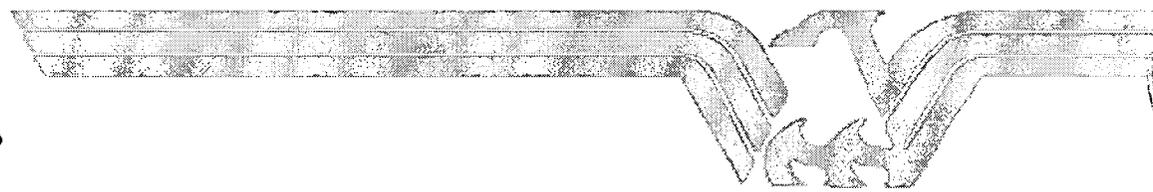
Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día, tal como se ha descrito anteriormente.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de AkatinoI® en niños menores de 18 años debido a una falta de datos de seguridad y eficacia.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larague
 Co-Directora Técnica / M.P. 15571
 APODERADA

6942



PHOENIX

Insuficiencia renal

En pacientes con función renal levemente afectada (clearance de creatinina de 50 - 80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance 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 titulación estándar. En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance 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 grave. No se recomienda la administración de Akatinol® a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones

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 la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas [principalmente las relacionadas con el sistema nervioso central (SNC)] pueden ser más frecuentes o más intensas. Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario pueden requerir una monitorización rigurosa del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de buffers 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 presenten estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

Interacciones medicamentosas

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 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. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas del NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano. También hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Ave. Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP, 15571
APODERADA



PHOENIX

- 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 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 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 principio activo-principio activo 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*.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de 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.

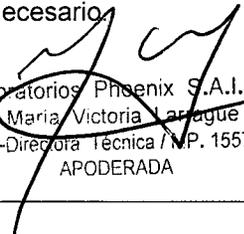
Se observaron cambios oculares en estudios de toxicidad de dosis repetidas en roedores y perros, pero no en monos. Los exámenes específicos oftalmoscópicos realizados en estudios clínicos con memantina no revelaron cambios oculares.

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 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 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.

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 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 sea considerado claramente necesario.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Maria Victoria Larague
 Co-Directora Técnica / N.P. 15571
 APODERADA



PHOENIX

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.

Uso en pediatría

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

Uso en ancianos

Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día (dos comprimidos de 10 mg administrados una vez al día), tal como se ha descrito anteriormente.

Uso en insuficiencia hepática y renal

Insuficiencia renal:

En pacientes con función renal levemente afectada (clearance de creatinina de 50 - 80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance 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 titulación estándar. En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance 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 grave. No se recomienda la administración de memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

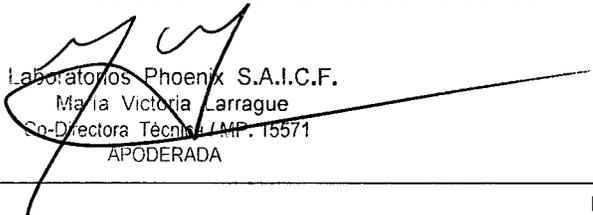
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

La enfermedad de Alzheimer de moderada a grave afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar maquinarias. Además, memantina presenta una influencia de leve a moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen las precauciones adecuadas.

Reacciones adversas

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con memantina y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderados en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo 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 enumeradas en la siguiente tabla proceden de los ensayos clínicos realizados con memantina y la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / M.P. 15571
 APODERADA



PHOENIX

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).

Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Somnolencia
	Poco frecuentes	Confusión
	Poco frecuentes	Alucinaciones ¹
	Frecuencia no conocida	Reacciones psicóticas ²
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Alteración de la marcha
	Muy raras	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
	Poco frecuentes	Trombosis venosa/ tromboembolismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
	Poco frecuentes	Vómitos
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis ²
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Fatiga

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

² Se han notificado casos aislados en la experiencia poscomercialización.

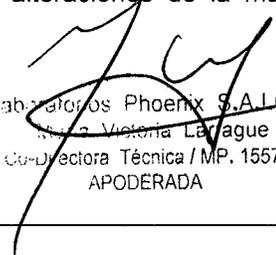
La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia poscomercialización, se ha notificado la aparición de éstos acontecimientos en pacientes tratados con memantina.

Sobredosificación

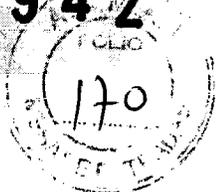
Solo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización.

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 diarreas).


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Victoria La Laguna
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

6942



PHOENIX

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 clínicos estándar para la eliminación del principio activo de forma apropiada, por ejemplo: 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 sobrestimulación 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 Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación

No exponer a temperaturas mayores de 30 °C.

Presentación

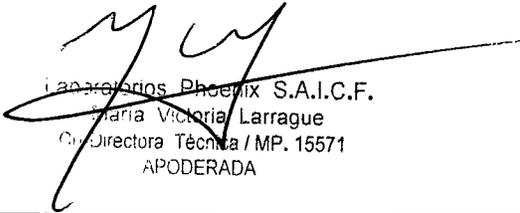
Se presenta en envases con 7, 14, 28, 42, 56 y 98 comprimidos recubiertos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

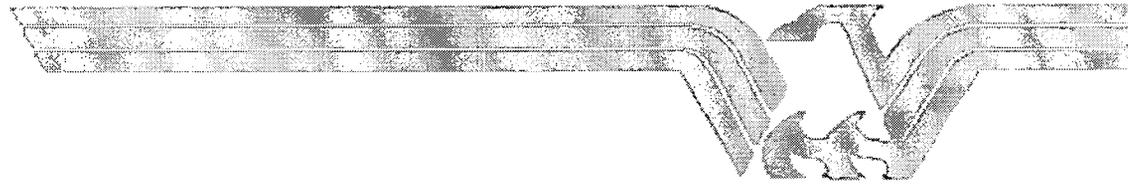
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43.895.
 Elaborado en: Merz Pharmaceuticals GmbH. D - 60318. Frankfurt / Main – Alemania.
 Importado por: Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F. Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
 Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.
 e-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión:/...../..... – Disp. N°



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

AKATINOL® MEMANTINA

Comprimidos recubiertos
Envase de inicio de tratamiento

Industria Alemana
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto de Akatinol® 5 mg contiene:

Memantina clorhidrato 5 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina 65,875 mg, croscarmelosa sódica 3,375 mg, sílica coloidal anhidra 0,375 mg, estearato de magnesio 0,375 mg, opadry blanco consistente en: hipromelosa 1,875 mg, dióxido de titanio 0,9375 mg, macrogol 400 0,1875 mg.

Estos comprimidos recubiertos tienen un color blanco a blanquecino. Son alargados y fusiformes con el número "5" impreso en una cara y "MEM" en la otra.

Cada comprimido recubierto de Akatinol® 10 mg contiene:

Memantina clorhidrato 10 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina 131,750 mg, croscarmelosa sódica 6,750 mg, sílica coloidal anhidra 0,750 mg, estearato de magnesio 0,750 mg, opadry amarillo consistente en: hipromelosa 3,750 mg, dióxido de titanio 1,800 mg, macrogol 400 0,375 mg, óxido de hierro amarillo 0,075 mg.

Estos comprimidos recubiertos tienen un color amarillo pálido a amarillo, con forma ovalada, con línea de corte y grabados "10" en un lado y "MM" en el otro. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Cada comprimido recubierto de Akatinol® 15 mg contiene:

Memantina clorhidrato 15 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina 197,625 mg, croscarmelosa sódica 10,125 mg, sílica coloidal anhidra 1,125 mg, estearato de magnesio 1,125 mg, opadry naranja consistente en: hipromelosa 5,625 mg, dióxido de titanio 2,2275 mg, macrogol 400 0,5625 mg, óxido de hierro amarillo 0,549 mg, óxido de hierro rojo 0,036 mg.

Estos comprimidos recubiertos tienen un color de naranja pálido a naranja grisáceo, son fusiformes y presentan el número "15" impreso en una cara y "MEM" en la otra.

Cada comprimido recubierto de Akatinol® 20 mg contiene:

Memantina clorhidrato 20 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina 263,500 mg, croscarmelosa sódica 13,500 mg, sílica coloidal anhidra 1,500 mg, estearato de magnesio 1,500 mg, opadry rosa consistente en: hipromelosa 7,500 mg, dióxido de titanio 3,3984 mg, macrogol 400 0,750 mg, óxido de hierro amarillo 0,1512 mg, óxido de hierro rojo 0,2004 mg.

Estos comprimidos tienen un color rosa y son fusiformes con el número "20" impreso en una cara y "MEM" en la otra.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Larague
Co-Directora Técnica / M.P. 15571
APODERADA



PHOENIX

Acción terapéutica

Nootrópico. Neuroprotector. Neutraliza el daño neuronal por aminoácidos excitatorios.
Código ATC: N06DX01.

Indicaciones

Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

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 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

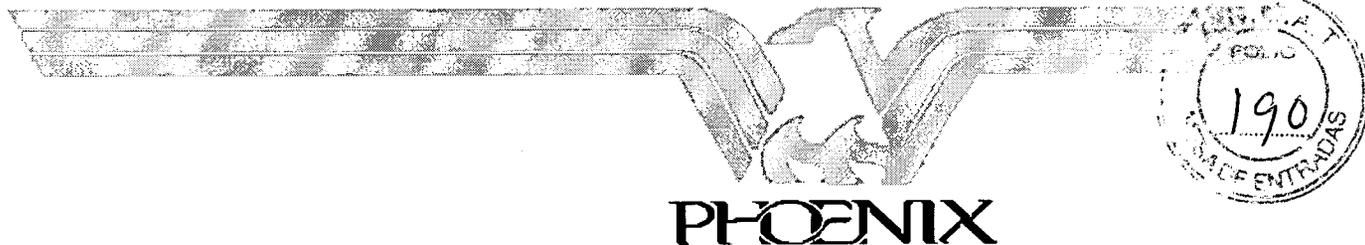
Un ensayo pivotal de monoterapia en pacientes que padecían enfermedad de Alzheimer de moderada a grave [puntuación total en el minexamen cognoscitivo (MMSE, *mini mental state examination*) al inicio del estudio 3 - 14] incluyó un total de 252 pacientes. El estudio mostró los efectos beneficiosos del 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 pivotal 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 evaluación 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%, $p<0,0001$).


 Sociedades Phoenix S.A.I.C.F.
 Victoria Legrague
 Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



Farmacocinética

Absorción

Memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. El 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 μmol) 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.

Metabolismo

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-dimetilgludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi-memantina y 1-nitroso-3,5-dimetiladamantano.

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

En un estudio con ^{14}C -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 clearance total (Cl_{tot}) asciende a 170 ml/min/1,73 m^2 y parte del clearance 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 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 buffers 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

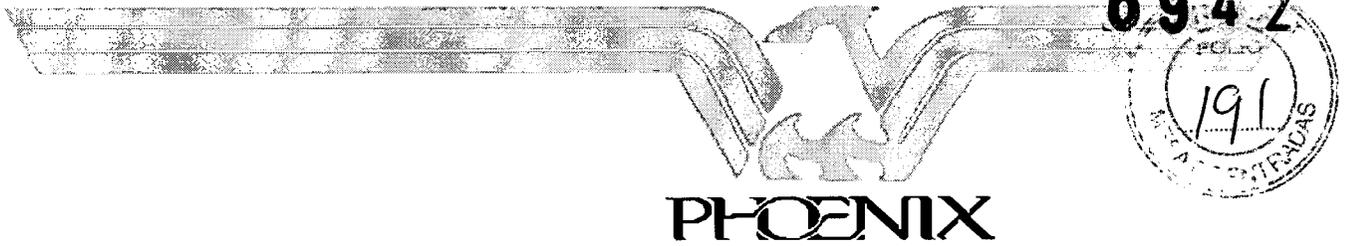
A una dosis de memantina de 20 mg al día los niveles en LCR concuerdan con el valor k_i (k_i = constante de inhibición) de memantina, que es de 0,5 μmol en la corteza frontal humana.

Posología y modo de administración

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 monitoree regularmente la toma del fármaco por parte del paciente. Se debe realizar el diagnóstico siguiendo las directrices actuales.

La tolerabilidad y la dosis de memantina deben reevaluarse de forma regular, preferiblemente dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto el beneficio clínico de memantina y la tolerancia del paciente al tratamiento deben reevaluarse de forma regular de acuerdo a las directrices clínicas vigentes. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras el beneficio terapéutico sea favorable y el paciente tolere el tratamiento con memantina. La discontinuación de memantina debería considerarse cuando ya no se evidencie su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.


 Phoenix S.A.I.C.F.
 Victoria Larrague
 Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



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

Adultos

Titulación de dosis

La dosis recomendada de inicio es de 5 mg al día que se incrementa de forma gradual durante las primeras 4 semanas de tratamiento alcanzando la dosis recomendada de mantenimiento de la siguiente manera:

Semana 1 (día 1-7)

El paciente debe tomar un comprimido recubierto de 5 mg al día durante 7 días.

Semana 2 (día 8-14)

El paciente debe tomar un comprimido recubierto de 10 mg al día durante 7 días.

Semana 3 (día 15-21)

El paciente debe tomar un comprimido recubierto de 15 mg al día durante 7 días.

Semana 4 (día 22-28)

El paciente debe tomar un comprimido recubierto de 20 mg al día durante 7 días.

Dosis de mantenimiento

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

Pacientes de edad avanzada

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 AkatinoI® en niños menores de 18 años debido a una falta de datos de seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal

En pacientes con función renal levemente afectada (clearance de creatinina de 50 - 80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance 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 titulación estándar. En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 5-29 ml/min) la dosis diaria debe ser de 10 mg al día.

Insuficiencia hepática

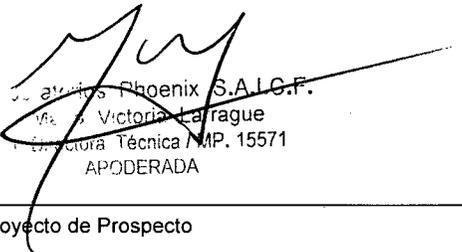
En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y Child-Pugh B) no es necesario ajustar la dosis. No existen datos disponibles sobre el uso de memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda la administración de AkatinoI® a pacientes con insuficiencia hepática.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones

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


Compañía Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria La Rague
Institución Técnica N.P. 15571
APODERADA



Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas [principalmente las relacionadas con el sistema nervioso central (SNC)] pueden ser más frecuentes o más intensas. Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario pueden requerir una monitorización rigurosa del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de buffers 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 presenten estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

Interacciones medicamentosas

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

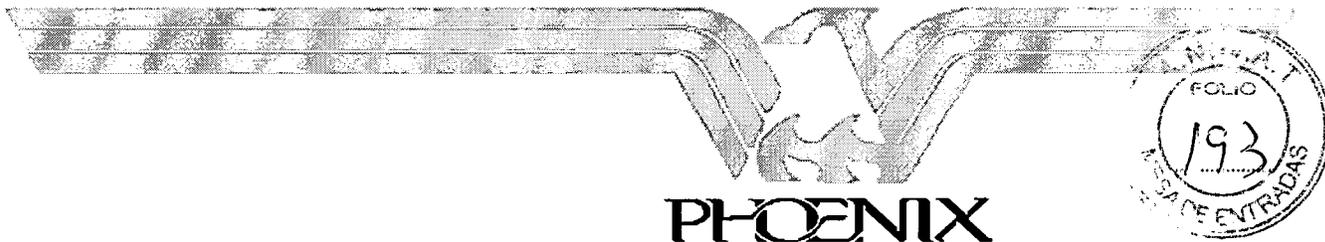
- El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar con el tratamiento concomitante de antagonistas del NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolépticos. La administración concomitante 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. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas del NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano. También hay un caso clínico 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 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 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 principio activo-principio activo 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*.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica / MP 15571
 AFODERADA



Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de 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.

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 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 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.

Uso en pediatría

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

Uso en ancianos

Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día (dos comprimidos de 10 mg administrados una vez al día), tal como se ha descrito anteriormente.

Uso en insuficiencia hepática y renal

Insuficiencia renal

En pacientes con función renal levemente afectada (clearance de creatinina de 50 - 80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 - 49 ml/min), la dosis diaria debe ser de 10 mg al día. Si se tolera bien después de,

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Lavague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



PHOENIX

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La enfermedad de Alzheimer de moderada a grave afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar maquinarias. Además, memantina presenta una influencia de leve a moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen las precauciones adecuadas.

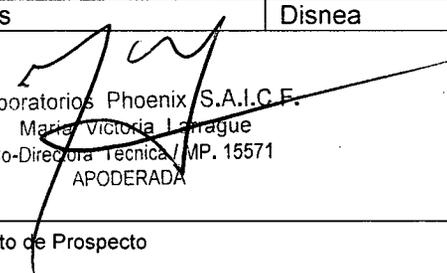
Reacciones adversas

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con memantina y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderados en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo 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 enumeradas en la siguiente tabla proceden de los ensayos clínicos realizados con memantina y la experiencia poscomercialización. 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).

Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Somnolencia
	Poco frecuentes	Confusión
	Poco frecuentes	Alucinaciones ¹
	Frecuencia no conocida	Reacciones psicóticas ²
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Alteración de la marcha
	Muy raras	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
	Poco frecuentes	Trombosis venosa/ tromboembolismo
Trastornos respiratorios,	Frecuentes	Disnea


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Maria Victoria Lagrue
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



PHOENIX

torácicos y mediastínicos		
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
	Poco frecuentes	Vómitos
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis ²
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Fatiga

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

² Se han notificado casos aislados en la experiencia poscomercialización.

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

Sobredosificación

Solo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización.

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 diarreas).

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 clínicos estándar para la eliminación del principio activo de forma apropiada, por ejemplo: 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 sobrestimulación 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 Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Maria Victoria Lavague

Co-Directora Técnica / MP. 15571

APODERADA



Conservación

No exponer a temperaturas mayores de 30 °C.

Presentación

Cada envase contiene 28 comprimidos recubiertos en 4 blisters con: 7 comprimidos recubiertos de Akatinol® 5 mg, 7 comprimidos recubiertos de Akatinol® 10 mg, 7 comprimidos recubiertos de Akatinol® 15 mg y 7 comprimidos recubiertos Akatinol® 20 mg.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43.895.

Elaborado por: Merz Pharmaceuticals GmbH. D - 60318. Frankfurt / Main – Alemania.

Importado por: Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F. Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

e-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión:/...../..... – Disp. N°

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Maria Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA