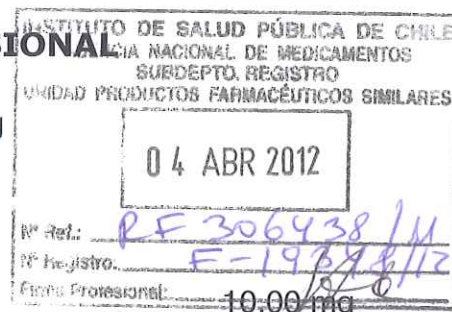


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EUTEBROL COMPRIMIDOS 20 mg****COMPOSICIÓN:**

Cada comprimido de 10 mg, contiene:

Memantina clorhidrato

Excipientes: Ludipress, Almidón Pregelatinizado, Dióxido de Silicio Coloidal, Ácido Esteárico, **c.s.**

Cada comprimido de 20 mg, contiene:

Memantina clorhidrato

20,00 mg

Excipientes: Ludipress, Almidón Pregelatinizado, Dióxido de Silicio Coloidal, Ácido Esteárico, **c.s.**

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA

Neuroprotector, neuroactivador.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

ACCIÓN (FARMACOLOGÍA Y/O TERAPÉUTICA A LOS MODOS DE ACCIÓN DEL MEDICAMENTO EN EL HOMBRE**Introducción:**

Memantina es una monosustancia la cual se utiliza con éxito en la indicación de los trastornos de la función cerebral. La experiencia terapéutica con este derivado del adamantano, lleva ahora más de 10 años.

El aminoácido glutamato es el neurotransmisor activador más importante en el cerebro e interviene, entre otras cosas, en procesos como el aprendizaje y la memoria. En el desarrollo de trastornos de la función cerebral, la neurotransmisión glutamatérgica está alterada. Si hay demasiado glutamato, como, por ejemplo, en la isquemia o en estados hipóxicos, por los efectos neurotóxicos se produce una supresión de la neurotransmisión glutamatérgica como resultado del daño neuronal.

Como modulador del glutamato, memantina actúa sobre la neurotransmisión glutamatérgica alterada. Si la liberación de glutamato es excesiva (como en los estados isquémicos o hipóxicos), memantina, como antagonista no competitivo NMDA, utilización y voltaje-dependiente, bloquea el canal de calcio asociado al glutamato, inhibiendo la acción excitotóxica del glutamato. Por otra parte, si el daño neuronal producido significa que se libera insuficiente glutamato, memantina funciona como agonista AMPA, activando el canal de sodio y mejorando los déficits neurológicos típicos de la demencia.

Los principales hallazgos de los ensayos clínicos se pueden resumir del siguiente modo: memantina ejerce un efecto positivo sobre los trastornos cognitivos, la falta de impulso vital y la disfunción motora. Los pacientes que carecen de iniciativas se vuelven más activos como resultado del tratamiento con memantina, lo que también mejora el humor y reduce la inestabilidad emocional y, al mismo tiempo, su comportamiento social experimenta una clara mejoría. Estos efectos de memantina constituyen requisitos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EUTEBROL COMPRIMIDOS 20 mg**

previos esenciales para conservar la autonomía del paciente en cuanto a su capacidad de autocuidados y llevar a cabo tareas de la vida diaria. También se puede conseguir mejorías en pacientes con demencia avanzada. Además, con estos pacientes, es un logro importante el hecho de que se facilite el cuidado de los mismos y, que como resultado de la activación física, se puedan evitar en gran medida las enfermedades secundarias.

El rápido comienzo de la acción de memantina es de importancia práctica, observándose mejorías preliminares en la cognición, motricidad e iniciativa en un plazo de tan sólo 1-2 semanas.

En estudios clínicos controlados y estudios de vigilancia post-comercialización, memantina ha demostrado ser un eficaz y bien tolerado modulador del glutamato que se puede usar para tratar demencias de cualquier grado de severidad y que se destaca por una elevada tasa de respuesta favorable.

Datos Fisicoquímicos:

El clorhidrato de memantina es una sustancia cristalina, incolora, de sabor amargo. Se sublima a temperaturas superiores a 340° C.

La solubilidad del clorhidrato de memantina en agua a temperatura ambiente es del 3,5%, aproximadamente.

El pK_a es de 10,27 y el coeficiente de partición n-octanol/agua ($\log P$) es de 3,28.

Fórmula empírica	: C ₁₂ H ₂₁ N.HCl
Peso molecular	: 215,76
DCI	: Memantina
Denominación IUPAC	: 1-amino-3,5-dimetiladamantano clorhidrato

Toxicología:

La toxicidad de memantina ha sido estudiada en varias especies animales (ratón, rata, perro, mono) después de dosis únicas y repetidas. Los síntomas clínicos observados con mayor frecuencia fueron centrales, e invariablemente, fueron revertidos al interrumpir el tratamiento. Los parámetros clínicos y de laboratorio no fueron afectados, o sólo se modificaron después de dosis muy altas o letales.

En un estudio de 52 semanas de duración realizado en ratas, se determinó la dosis sin efecto tóxico en 15 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente. Esto corresponde a 30 veces la dosis terapéutica humana, la cual es del orden de 0,5 mg/kg de peso corporal/día.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EUTEBROL COMPRIMIDOS 20 mg**

En base a los estudios de mutanidad realizados bajo condiciones in vitro e in vivo (test de Ames, test HGPRT, test de aberración de cromosomas, test de micronúcleos), se puede descartar una acción mutagénica de memantina.

Memantina también ha sido estudiada respecto a su acción teratogénica en ratas y conejos. No se observaron efectos teratogénicos ni otros efectos embriotóxicos, ni siquiera a dosis muy superiores al nivel terapéutico para humanos.

Los estudios finalizados recientemente respecto a un posible efecto cancerígeno de memantina, realizados en ratas y ratones, no revelaron ningún signo de un efecto carcinogénico.

Mecanismo de acción de memantina:

La influencia de memantina sobre la neurotransmisión glutamatérgica depende del estado funcional de las neuronas presinápticas y postsinápticas de la sinapsis glutamatérgica y de la concentración de glutamato en la hendidura sináptica.

Memantina intensifica la transmisión sináptica normal. Además, se hace cargo del bloqueo fisiológico de los receptores NMDA por el magnesio.

Durante la activación transitoria, por ejemplo, en asociación con el proceso de "aprendizaje y memoria", se libera glutamato dentro de la hendidura sináptica en concentraciones miliosmolares. En esta situación, memantina, al igual que Mg^{2+} , permanece en el canal del NMDA sólo temporariamente y, de este modo, acilita el proceso fisiológico del aprendizaje por medio de la intensificación de la potenciación de largo término (véase la Sección 4). Bajo las condiciones de la sostenida liberación extracelular de glutamato patológicamente aumentada, memantina, a diferencia de Mg^{2+} , es capaz de bloquear los receptores NMDA y prevenir la entrada masiva de Ca^{2+} . Por lo tanto, memantina protege las neuronas de la acción excitotóxica del glutamato.

Debido al rápido bloqueo voltaje-dependiente de los receptores NMDA, memantina difiere de la mayoría de otros antagonistas NMDA, que se han utilizado sólo experimentalmente, en que el fármaco no produce pérdidas de la memoria en el hombre, sino que mejora las funciones cognitivas.

DESTINO EN EL ORGANISMO (FARMACOCINÉTICA)Farmacocinética:

Se investigaron las propiedades farmacocinéticas de memantina en diferentes especies animales y en el hombre.

Absorción:

Después de la administración oral, la sustancia se absorbe rápidamente y completamente en las distintas especies animales y en el hombre. En el hombre, los máximos niveles sanguíneos se observan 6-8 horas después de la administración oral.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EUTEBROL COMPRIMIDOS 20 mg**Distribución:

La distribución tisular de memantina-¹⁴C, ha sido estudiada en estado estable después de la administración de dosis i.p. y p.o. únicas y repetidas en ratas, y dosis p.o. en monos. La sustancia se distribuye en el cuerpo con diferentes afinidades para los distintos órganos y tejidos, sin que se almacene ninguna cantidad residual apreciable. Memantina atraviesa la barrera hematoencefálica. Las concentraciones del fármaco en el líquido son la mitad de los niveles séricos. En las mujeres, es probable que memantina pase a la leche materna.

Unión a proteínas:

En estudios in vitro, se ha determinado una unión a proteínas del 42% - 45%.

Metabolismo:

El metabolismo de memantina ha sido estudiado en el hombre y en varias especies animales. En el hombre, las reacciones de biotransformación desempeñan un papel comparativamente subordinado. Se han identificado metabolismos hidroxilados primarios, secundarios y terciarios.

Excreción:

En el hombre y en distintas especies animales investigadas, memantina se excreta, predominantemente, por vía renal. El promedio de eliminación de la vida media se sitúa entre 75 y 100 horas. A partir de las curvas de excreción y de los niveles sanguíneos bajo condiciones de estado estable determinados a lo largo de un período de 6 meses en más de 50 pacientes, se desprende que, dada una función renal normal, no es de esperar ninguna acumulación del fármaco.

INDICACIONES Y USOS CLÍNICOS:

Indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado moderado a ~~severo~~ grave.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

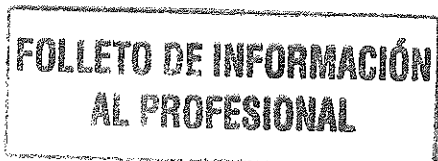
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

INTERACCIONES:

Puede potenciar las acciones y los efectos secundarios de los barbitúricos, neurolépticos, anticolinérgicos, L-dopa y agonistas dopaminérgicos (por ejemplo; bromocriptina) y amantadina. Cuando se administra conjuntamente con dantroleno o baclofeno, puede modificarse la acción de estos fármacos.

PRECAUCIONES EN EL USO:

Memantina puede alterar la velocidad de reacción en pacientes que conducen vehículos u operan máquinas.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EUTEBROL COMPRIMIDOS 20 mg****REACCIONES ADVERSAS:**

Pueden producirse vértigo, desasosiego e inquietud motora, hiperexcitación, cansancio, cefaleas y náuseas dosis-dependientes.

En casos aislados, se ha observado una reducción del umbral de convulsiones en pacientes con una predisposición aumentada a las crisis epilépticas.

SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:

En dosis altas pueden producir convulsiones.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN (POSOLOGÍA):

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.

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

Adultos:**Aumento de dosis:**

Escalado 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 la mitad de un comprimido recubierto con película de 10 mg (5mg) al día durante 7 días.

Semana 2 (día 8-14):

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

Semana 3 (día 15-21):

El paciente debe tomar un comprimido recubierto con película 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 con película de 10 mg (20 mg) al día o un comprimido recubierto con película de 20 mg.

Dosis de mantenimiento:

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EUTEBROL COMPRIMIDOS 20 mg*****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 recubiertos con película de 10 mg administrados una vez al día o un comprimido recubierto con película de 20 mg administrados una vez al día), tal como se ha descrito anteriormente.

Niños y adolescentes:

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

Insuficiencia renal:

En pacientes con función renal levemente afectada (aclaramiento de creatinina de 50 - 80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 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 (aclaramiento 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 a pacientes con insuficiencia hepática grave.

PRESENTACION:

Envases conteniendo X comprimidos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**EUTEBROL COMPRIMIDOS 20 mg****BIBLIOGRAFÍA SELECTA:**

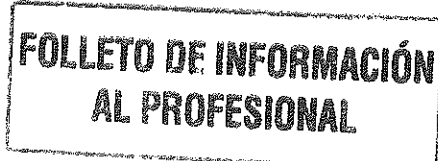
Jean-Marc Orgogozo et cols
Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia
Stroke. 2002; 33: 1834-1839

Gary L. Wenk et cols.
No interaction of memantine with acetylcholinesterase inhibitors approved for clinical
use
Life Sciences, Vol. 66, N°12, pp. 1079-1083, 2000

Laura Helmuth
New Alzheimer's treatments taht may ease the mind
Science, Vol. 297, 23 August 2002, p{ag. 1260-1261

Von K. H. Sontag et cols.
Die wirkung von memantin auf spinale α -motneurone und auf Gehalt von Dopamine,
Noradrenalin und Serotonin des Striatums und lumbalen Ruckenmarks
Drugs Re. 32 (II), N° 10 (1982)

Von W. Wesemann et cols.
Zur Pharmakodynamik und pharmakokinetik des memantin
Arzneim-Forsch/Drug Res. 33 (11) N°8 (1983)



C.G. Larson et cols.
Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor
antagonist-a review of preclinical data
Pharmacology 38 (1999) 735 – 767

K. Ditzler
Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome
Arzneim-Forsch/Drug Res. 41 (11) N°8 (1991), pag. 773 – 780

Hans-Jorg Mobius
Pharmacologic rationale for memantine in chronic cerebral hypoperfusion, especially
vascular dementia
Alzheimer Disease and Associated Disorders, Vol. 13, Suppl. 3 pp, S172 – S178.

R. Gortelmehyer and H. Erbler
Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome
Arzszneim.-Forsch/Drugs Res. 42 (11), N°7 (1992), pag. 904-913

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EUTEBROL COMPRIMIDOS 20 mg

Vemuganti L. Raghavendra Rao et cols.

Neuroprotection by memantine, a non-competitive NMDA receptor antagonist after traumatic brain injury in rats

Brain Research 911 (2001) 96 – 100

Przemyslaw Bienkowski et cols

Effects of a novel uncompetitive NMDA receptor antagonist, MRZ 2/579 on ethanol self-administration and ethanol withdrawal seizures in the rat

European Journal of Pharmacology 13 (2001) 81 – 89

Adam Bisaga et cols

The NMDA antagonist memantine attenuates the expression of opioid physical dependence in humans

Psychopharmacology (2001) 157: 1 – 10

Gene C. Palmer

Neuroprotection by NMDA receptor antagonists in a variety of neuropathologies

Current Drug targets, 2001, 2, 241 – 271

Memantine Hydrochloride, presentación para aprobación para el tratamiento en pacientes con enfermedades de Alzheimer moderadamente severo a severo (2002)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**