



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

MEMANTINA

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Otros fármacos contra la demencia.

**Código ATC:** N06DX01.

### 3.1. Farmacodinamia

Memantina es un antagonista no competitivo de los receptores ionotrópicos de glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA), de afinidad moderada y voltaje dependiente. Modula los efectos de los niveles tónicos de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal.

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.

### 3.2. Farmacocinética

#### Absorción

Memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. La  $t_{max}$  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 mg/mL (0,5 - 1  $\mu$ mol) 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.

#### Biotransformación

En el hombre, aproximadamente el 80% del material circulante relacionado con memantina está presente como compuesto inalterado. Los principales metabolitos en humanos son N3, 5 dimetilgludantano, la mezcla isomérica de 4 y 6 hidroximemantina 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.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

En un estudio con  $^{14}\text{C}$  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 aclaramiento total asciende a 170 mL/min/ 1,73 m<sup>2</sup> y parte del aclaramiento 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 la 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 tampones gástricos alcalinizantes.

### **Linealidad**

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

### **Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)**

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  $\mu\text{mol}$  en la corteza frontal humana.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

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.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 4. INDICACIONES

Tratamiento coadyuvante de la enfermedad mental orgánica, demencia leve a moderada.

Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

### 5. POSOLOGIA

#### 5.1. Dosis

##### Adultos

5 mg/día durante 1 semana y luego aumento progresivo de la dosis con 5 mg cada semana durante 3 semanas hasta llegar a la dosis de 20 mg/día.

#### 5.2. Dosis máxima

20 mg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

#### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

En pacientes con función renal leve (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 < 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 se recomienda la administración de memantina en pacientes con insuficiencia hepática severa.

##### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes de edad avanzada es de 20 mg al día.

##### Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de memantina en pacientes pediátricos.

#### 5.4. Modo de empleo o forma 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.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 se debe considerar cuando ya no se evidencie su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

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

### Ajuste de la dosis

La dosis máxima diaria es de 20 mg al día. Para reducir el riesgo de sufrir reacciones adversas, la dosis de mantenimiento se alcanza incrementando la dosis 5 mg cada semana durante las primeras 3 semanas de la siguiente manera:

Semana 1 (día 1 - 7): 5 mg al día durante 7 días.

Semana 2 (día 8 - 14): 10 mg al día durante 7 días.

Semana 3 (día 15 - 21): 15 mg al día durante 7 días.

A partir de la semana 4: 20 mg al día.

### Dosis de mantenimiento

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

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Infecciones e infestaciones**

Poco frecuentes: Infecciones fúngicas.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuentes: Reacción de hipersensibilidad.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos psiquiátricos**

Frecuentes: Somnolencia.

Poco frecuentes: Confusión, alucinaciones.

Frecuencia no conocida: Reacciones psicóticas.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Cefalea, vértigo, alteración del equilibrio.

Poco frecuentes: Alteración de la marcha.

Muy raras: Convulsiones.

### **Trastornos cardiacos**

Poco frecuentes: Insuficiencia cardiaca.

### **Trastornos vasculares**

Frecuentes: Hipertensión.

Poco frecuentes: trombosis venosa y tromboembolismo.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Disnea.

### **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Estreñimiento

Poco frecuentes: Vómitos

Frecuencia no conocida: Pancreatitis.

### **Trastornos hepatobiliares**

Frecuentes: Pruebas de función hepáticas elevadas.

Frecuencia no conocida: Hepatitis.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Poco frecuentes: Fatiga.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)".





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 7. INTERACCIONES

#### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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. 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 postcomercialización, se ha informado de casos aislados de incremento del Índice 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 del sistema citocromo P-450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa o la sulfonación *in vitro*.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 8.1. Generales

El uso de este producto puede generar confusión, delirio, intranquilidad, agitación e insomnio, por lo que debe evitarse actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental.

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 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 tampones 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 IIIIV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos en estos pacientes son limitados y los pacientes que presentan estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

#### 8.2. 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.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

#### 8.3. Lactancia

Se desconoce si memantina se excreta por la leche materna, sin embargo, teniendo en cuenta la lipofilia del principio activo, es probable que así sea. Las mujeres que tomen memantina deben suspender la lactancia materna.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de memantina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve o moderada. De acuerdo a la capacidad del paciente con demencia y a las reacciones adversas asociadas al uso de memantina presentes, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes para conducir y operar máquinas.

### 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.  
Estados de confusión grave.  
Insuficiencia renal.  
Epilepsia.  
Embarazo.

### 10. SOBREDOSIS

#### 10.1. Signos y 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 diarrea).

En el caso más extremo de sobredosis, el paciente sobrevivió a la ingesta oral de un total de 2.000 mg de memantina con efectos a nivel del sistema nervioso central (coma durante 10 días, y posterior diplopía y agitación). 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.

#### 10.2. Tratamiento

No existe antídoto específico para la intoxicación o sobredosis con memantina.

En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático. Se deben utilizar procedimientos clínicos estándar para la eliminación del principio activo de forma apropiada como lavado gástrico, más 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, se debe considerar llevar a cabo un tratamiento clínico sintomático cuidadoso.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental.

Manténganse fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de máquinas.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Enero de 2018



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

