

# INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

## IPP - A

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

**PERDUQUAN**

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

**MEMANTINA**

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

**Forma farmacéutica:** Tableta.

**Formulación:** Cada tableta contiene:

|                                |           |       |           |
|--------------------------------|-----------|-------|-----------|
| Clorhidrato de memantina ..... | 10 mg     | ..... | 20 mg     |
| Excipiente cbp .....           | 1 tableta | ..... | 1 tableta |

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Antagonista de los receptores NMDA para el tratamiento de alteraciones funcionales cerebrales del síndrome demencial, caracterizado por trastornos de la concentración y memoria, pérdida de interés e iniciativa, cansancio precoz, autosuficiencia limitada, trastornos de la motricidad en las actividades diarias y estado de ánimo depresivo en padecimientos como:

- Demencia degenerativa tipo Alzheimer.
- Demencia vascular/multiinfarto.
- Formas mixtas de demencia degenerativa y vascular.
- Demencias secundarias (trastornos cognoscitivos como resultado de alteraciones endocrinas, enfermedades metabólicas y avitaminosis).

Está indicado en el tratamiento de enfermedades que requieren un aumento de la atención y la vigilancia (por ejemplo, secundaria a lesiones cerebrales, traumatismos

craneoencefálicos, esclerosis múltiple, parálisis transversa, isquemia cerebral y condiciones parkinsonoides).

## 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

**Absorción:** La Memantina se absorbe de forma rápida y completa, después de la administración oral de una tableta de PERDUQUAN (10 mg de clorhidrato de Memantina) se registraron niveles sanguíneos máximos (Cmax), a las  $4 \pm 2$  horas. En otros estudios se reportan valores de Tmax de 3 a 7 horas.

**Distribución y metabolismo:** En su distribución tanto en órganos como en tejido, la Memantina presenta una afinidad diversa, sin que se acumulen cantidades residuales dignas de mención; es probable que en el humano la Memantina pase a la leche materna.

La unión a las proteínas plasmáticas es de 45%, el volumen de distribución de Memantina es de 10 L/kg.

El metabolismo de la Memantina fue investigado en el humano encontrándose que cantidades mínimas se hidroxilan, siendo excretada la Memantina en forma inalterada por el riñón preponderantemente, y en cantidades mínimas por las heces.

**Excreción:** En el humano la secreción es bifásica, después de una dosis única oral de 20 mg, se determinó para la primera fase una vida media de entre 4 y 9 horas, y para la segunda fase una de entre 40 y 65 horas, ó entre 60 y 100 horas, dependiendo del grupo estudiado.

La evolución de la excreción y los niveles sanguíneos observados en más de 50 pacientes durante un periodo de 6 meses muestra que, en la función renal normal, no es de esperar acumulación tisular. Después de suspender la medicación, la excreción se mantiene cuantitativamente en forma prácticamente inalterada.

En la siguiente tabla, se observan los resultados del estudio de bioequivalencia entre la Memantina de Rayere (PERDUQUAN) y el producto de referencia Akatinol, en población mexicana, llevado a cabo en UNEBI S. de R.L. de C.V. en Guadalajara, Jalisco; mediante un diseño cruzado, aleatorio, prospectivo, simple ciego, longitudinal, unicéntrico, dosis única, dos sesiones, dos secuencias (A-B y B-A), aprobado por la COFEPRIS, en 26 voluntarios sanos de ambos sexos.

**Parámetros farmacocinéticos promedio obtenidos para el medicamento de prueba PERDUQUAN y el medicamento de referencia Akatinol obtenido de los 26 voluntarios que participaron en el estudio de bioequivalencia. (Desv. Std.)**

| Parámetro farmacocinético de Memantina | Akatinol      | PERDUQUAN     |
|----------------------------------------|---------------|---------------|
| Cmáx (ng/mL)                           | 25.19 (4.061) | 24.91 (4.999) |
| Tmax (hr)                              | 4.9 (2.597)   | 4.0 (1.843)   |

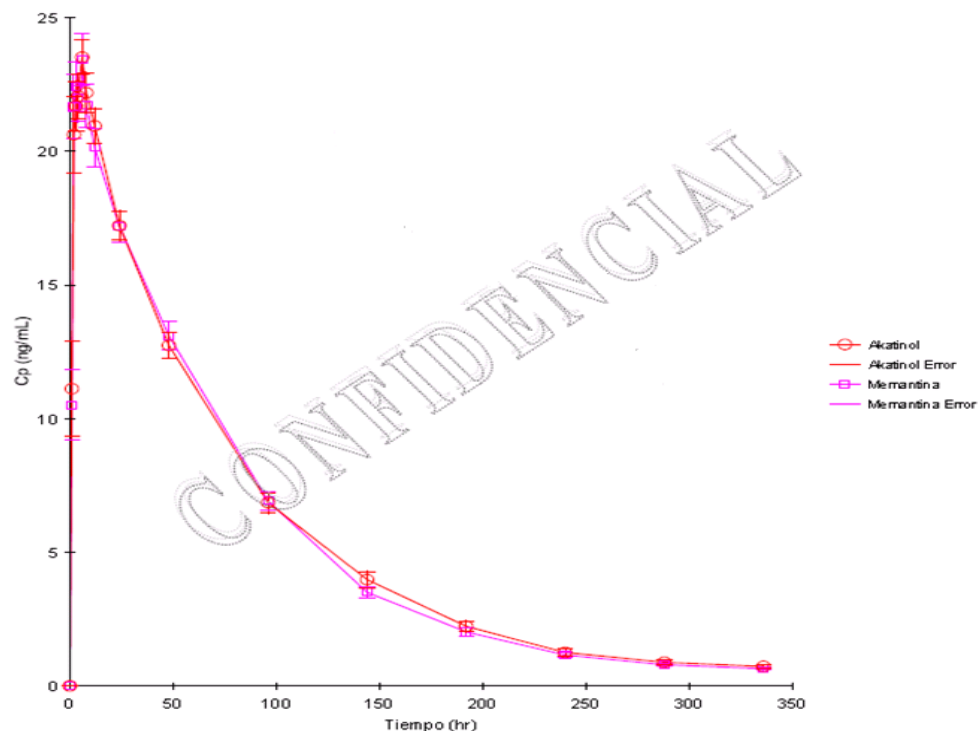
|                                 |                     |                     |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|
| $ABC_{0-t}$ (hr*ng/mL)          | 1 853.344 (364.976) | 1 820.607 (348.652) |
| $ABC_{0-inf}$ (hr*ng/mL)        | 1 916.682 (380.006) | 1 872.509 (352.495) |
| $\lambda_z$ (hr <sup>-1</sup> ) | 0.012 (0.003)       | 0.013 (0.002)       |
| $T_{1/2}$ (hr)                  | 61.2 (14.485)       | 55.2 (10.200)       |
| $TMR_{0-t}$ (hr)                | 71.14 (12.858)      | 69.52 (11.355)      |
| $TMR_{0-inf}$ (hr)              | 81.23 (15.748)      | 78.06 (13.907)      |

$T_{max}$  = Tiempo en que se alcanza la  $C_{m\acute{a}x}$

$\lambda_z$  = Valor de pendiente de la porción lineal de la fase de eliminación

$T_{1/2}$  = Tiempo de vida media de  $\lambda_z$

$TMR$  = Tiempo medio de residencia



**Concentración plasmática vs tiempo promedio, en cada tiempo de muestreo de Memantina, obtenido de los 26 voluntarios, por el medicamento de referencia Akatinol y el medicamento de prueba PERDUQUAN. Las barras verticales señalan el error estándar.**

**Mecanismo de acción:**

Efecto sobre la acción dopaminérgica: Estudios in vitro acerca del nivel de la dopamina y sus metabolitos en todo el cerebro en sus diferentes regiones, han demostrado que después de la administración de la Memantina se incrementa el recambio de dopamina. Los estudios realizados con cortes cerebrales, sinaptosomas o células, han indicado que solamente altas concentraciones de Memantina aumentan la dopamina basal estimulada eléctricamente; si bien la Memantina es dopamimética desde el punto de vista funcional, no actúa por influencia directa sobre la transmisión dopaminérgica.

Efectos sobre la transmisión glutamatérgica: Los estudios realizados acerca de la actividad farmacológica a largo plazo (LTP long term potentiation) indican una influencia de la Memantina sobre la transmisión glutamatérgica.

Las investigaciones realizadas hasta el momento confirman efectos directos e indirectos de la Memantina, en concentraciones que son significativas in vivo, observándose los siguientes resultados:

Unión de la Memantina al receptor PCP en concentraciones macromolares bajas: la Memantina compite por los sitios de unión para el MK-801 (antagonista competitivo del NMDA) en el tejido cerebral post mortem; reduce la formación de cGMP (monofosfato cíclico de guanosina) inducida por el NMDA, así como la afluencia de cationes inducida por el NMDA en ausencia de Mg, e incrementa la respuesta eléctrica post-sináptica luego de una única estimulación eléctrica en cortes del hipocampo. La respuesta puede ser bloqueada con antagonistas del AMPA; también potencia la influencia de la D-serina sobre la actividad farmacológica de largo plazo.

La Memantina no se une a sitios de unión del glutamato o aspartato, y tampoco bloquea el canal del receptor NMDA en presencia del magnesio.

Los resultados obtenidos indican que la influencia de la Memantina sobre la transmisión glutamatérgica depende del estado funcional de las neuronas pre y post-sinápticas de la sinapsis glutamatérgica y de la concentración de la Memantina en el intersticio sináptico.

Con la liberación masiva del glutamato se abren canales asociados de NMDA, y la Memantina puede bloquear estos canales mediante interacciones con las proteínas del canal; de este modo, la Memantina protege a la neurona de acción excitotóxica del glutamato.

La Memantina es un bloqueador no competitivo del receptor NMDA. Este grupo de antagonistas muestran una dependencia de uso (use dependency), es decir, que el bloqueo del canal será más eficiente en la medida en que la despolarización de la neurona post-sináptica sea mayor (y con ello, se debilita el bloqueo de  $Mg^{2+}$ ).

Cuando la liberación de glutamato es fisiológica o subóptima, su disponibilidad en el receptor AMPA es incrementada por la Memantina.

Los datos de unión relativos al glutamato y al aspartato no indican una interacción directa con el receptor AMPA. Es más probable que la Memantina actúe en forma indirecta, por ejemplo, sobre la reabsorción de glutamato dependiente de  $Na^+$  en la neurona presináptica y/o sobre la reducción de la inhibición GABA-érgica de la neurona post-sináptica.

Ambos efectos son concebibles, dado que la Memantina puede bloquear los canales de  $Na^+$  activados por el voltaje, así como neurotransmisores y los canales de Calcio intracelular, controlados por GABA.

Estudios acerca de la actividad farmacológica a largo plazo (LTP long term potentiation) indican que la Memantina incrementa tanto la inducción como el mantenimiento de la LTP.

En la inducción interviene una cooperación entre receptores AMPA y NMDA, mientras que en el mantenimiento intervienen exclusivamente los receptores AMPA.

El efecto de la Memantina sobre la LTP se debe a diferentes afinidades de la Memantina. A concentraciones bajas, la Memantina actúa preferentemente sobre la transmisión mediada por el AMPA. Esto promueve la despolarización de la neurona post-sináptica y en consecuencia, activa la transmisión dependiente del NMDA. Además se identifica la unión de moduladores alostéricos del complejo del receptor NMDA como, por ejemplo, la glicina o la D-serina, que a su vez facilita la transmisión mediada por el NMDA.

Solamente en presencia de una liberación masiva de glutamato y a concentraciones de Memantina mayores, pero aún así alcanzables en el hombre in vivo, la sustancia actúa preferentemente sobre el canal asociado de NMDA, el cual bloquea.

## **6. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Estados de confusión graves, así como epilepsia. La administración simultánea de amantadina constituye una contraindicación relativa. Hepatopatías graves que cursen con insuficiencia hepática e insuficiencia renal grave y estados severos de confusión mental. Embarazo y lactancia.

## **7. PRECAUCIONES GENERALES**

Este fármaco puede modificar la habilidad de reacción, por lo que afecta la participación activa en el tráfico rodado o manejo de maquinaria. Este medicamento está contraindicado en la insuficiencia hepática y renal, así como en estados de confusión graves.

## **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

Embarazo: No se dispone de experiencia suficiente acerca del uso en el embarazo. La experimentación animal no proporcionó indicios de efectos embriotóxicos/teratogénicos.

Lactancia: Es probable que la sustancia pase a la leche materna, por lo que no se recomienda su uso durante estos periodos.

## **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Según la dosis administrada, puede aparecer vértigo, inquietud interna y motora e hiperexcitabilidad, cansancio, tensión cefálica, sequedad de boca, somnolencia, estreñimiento y náuseas. En pacientes predispuestos se observó una disminución del umbral convulsivo en casos aislados.

En la siguiente tabla, se muestran los reportes de RAM observadas en el estudio de bioequivalencia entre la Memantina de Rayere (PERDUQUAN) y el producto de referencia

Akatinol, en población mexicana, llevado a cabo en UNEBI S. de R.L. de C.V. en Guadalajara, Jalisco; mediante un diseño cruzado, aleatorio, prospectivo, simple ciego, longitudinal, unicéntrico, dosis única, dos sesiones, dos secuencias (A-B y B-A), aprobado por la COFEPRIS, en 26 voluntarios sanos de ambos sexos.

**Reacciones adversas a medicamentos provenientes del estudio de bioequivalencia de Memantina.**

| <b>EFEECTO ADVERSO</b> | <b>No. DE PACIENTES</b> |
|------------------------|-------------------------|
| Hipertensión arterial  | 4                       |
| Fotofobia              | 1                       |
| Mareo                  | 3                       |
| Lipotimia              | 2                       |
| Hipotensión            | 4                       |
| Bradicardia            | 2                       |
| Cefalalgia             | 1                       |
| Somnolencia            | 3                       |
| Astenia                | 1                       |
| Odinofagia             | 1                       |
| Falta de concentración | 1                       |

**10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

La Memantina puede potenciar la acción y los efectos secundarios de **anticolinérgicos, L-dopa y agonistas dopaminérgicos (por ejemplo, bromocriptina)**. Debe evitarse la prescripción conjunta de Memantina con otros medicamentos con acción sobre NMDA (amantadina, ketamina, dextrometorfano). La administración simultánea de Memantina con agentes antiespasmódicos, dantroleno o baclofeno puede modificar sus efectos, por lo que se debe ajustar la dosis.

Los efectos de barbitúricos y **neurolépticos** pueden reducirse al administrarse con Memantina. Aquellos medicamentos con vía de eliminación catiónica renal (cimetidina, ranitidina, quinidina, quinina, nicotina) pueden incrementar la concentración sérica de Memantina. Lo contrario sucede cuando se administran conjuntamente Memantina e hidroclorotiazidas.

**11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

No se han reportado hasta la fecha alteraciones de los parámetros normales de estudios de laboratorio.

**12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

No existen reportes que señalen algún efecto de la Memantina sobre la fertilidad, o bien que posea efectos cancerígenos. Tampoco hay reportes que señalen teratogenicidad.

### **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

**Vía de administración:** Oral.

Dosis, exclusivamente para pacientes de 18 años en adelante.

La adaptación del paciente se hará en forma individual con una administración lenta al principio del tratamiento. Las tabletas deben ingerirse sin masticar y con líquido, con las comidas. La última ingestión debe realizarse lo antes posible al finalizar la tarde. Si no se prescribe de otro modo, se recomienda el siguiente esquema posológico:

| Dosis recomendada para el síndrome demencial |                     |
|----------------------------------------------|---------------------|
| 1ra. Semana                                  | Hasta 5 mg por día  |
| 2da. Semana                                  | Hasta 10 mg por día |
| 3ra. Semana                                  | 15 mg por día       |
| 4ta. Semana                                  | 20 mg por día       |

La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.

Dosis de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal: La dosis de mantenimiento se debe adaptar igualmente según la eficacia clínica y bajo control de la función renal, se sugiere no administrar más de 10 mg/día.

### **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

Las manifestaciones clínicas relacionadas con la sobredosificación son prácticamente las mismas que se presentan con los efectos adversos, pero con mayor intensidad, siendo las más frecuentes: mareo, ataxia, hiperexcitabilidad de reflejos osteotendinosos, opresión cefálica y sequedad de mucosas. En caso de ingesta accidental o sobredosificación se sugiere lavado gástrico enérgico y medidas de sostén convencionales.

### **15. PRESENTACIONES**

- Caja con 7, 14, 28 y 56 tabletas de 10 mg y 20 mg.

### **16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO**

- Consérvese a no más de 30 °C.

## **17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

- Literatura exclusiva para médicos.
- Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores, ni maquinaria pesada durante su uso.
- Su venta requiere receta médica.
- No se use durante el embarazo o lactancia. (LOGO)
- No se use en menores de 18 años.
- No se deje al alcance, ni a la vista de los niños.
- Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

## **18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

### **FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.**

Emiliano Zapata No. 72, Col. Portales,  
C.P. 03300, Deleg. Benito Juárez,  
D.F., México.

## **19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

Reg. No. 229M2013 SSA IV