

ZIDER
(cloridrato de memantina)

Libbs Farmacêutica Ltda.
Comprimidos revestidos
10 mg

ZIDER
cloridrato de memantina**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos com 10 mg de cloridrato de memantina. Embalagem com 15, 30 ou 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 10 mg de cloridrato de memantina (equivalente a 8,31 mg de memantina base).

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento está indicado para o tratamento da doença de Alzheimer, moderada a grave.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**– Estudos realizados em animais**

Em estudos realizados em curto prazo em ratos, a memantina, como outros antagonistas do NMDA, induziu a vacuolização e a necrose neuronal (lesões de Olney) apenas quando administrada em doses que conduziram a concentrações séricas máximas muito elevadas. A ataxia e outros sinais pré-clínicos precederam a vacuolização e necrose. Uma vez que os efeitos nunca foram observados em estudos em longo prazo, tanto em roedores como em não roedores, a relevância clínica destas evidências é desconhecida.

Em estudos de toxicidade repetida conduzida em roedores e em cães, foram observadas alterações oculares, inconsistentes, mas não foram observadas em macacos. Os exames oftalmológicos específicos nos estudos clínicos com a memantina não revelaram lesões oculares.

Em roedores foram observados fosfolipídios nos macrófagos pulmonares devido à acumulação da memantina nos lisossomos. Este efeito é reconhecido em outras substâncias ativas com propriedades anfífilas catiônicas. Existe uma relação possível entre esta acumulação e a vacuolização observada nos pulmões. Este efeito foi observado apenas com doses elevadas, em roedores. A relevância clínica destes achados é desconhecida. Nos estudos padronizados com a memantina não foi observada genotoxicidade. Não há indícios de carcinogenicidade em estudos em longo prazo em camundongos e ratos. A memantina não foi teratogênica em ratos e em coelhos, mesmo em doses maternas tóxicas, e não foram observados efeitos adversos na fertilidade. Nos ratos, foi observada redução do crescimento do feto, com níveis de exposição idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos.

– Estudos em humanos

Num estudo piloto realizado com a memantina em monoterapia em uma população de pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave (pontuação inicial no miniteste do estado mental – MMSE compreendida entre três e quatorze) foram incluídos um total de 252 pacientes ambulatoriais. O estudo demonstrou efeitos benéficos do tratamento com memantina em comparação com o placebo após seis meses [Análise dos Casos Observados (OC) pela impressão de Mudança Baseada Na Entrevista com o Clínico (CIBIC-Plus): $p=0,025$; Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer – Atividades da Vida Diária (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; Bateria de Comprometimento Grave (SIB): $p=0,002$]¹.

Um estudo piloto realizado com a memantina em monoterapia no tratamento da doença de Alzheimer leve a moderada (pontuação inicial no MMSE entre 10 e 22) incluiu 403 pacientes. Os pacientes tratados com memantina apresentaram efeito estatisticamente significativo melhor do que os pacientes que receberam placebo, em a relação às medidas primárias: Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-cog) ($p=0,003$) e CIBIC-plus ($p=0,004$) na semana 24 com base na última observação levada adiante (LOCF)². Num outro estudo em monoterapia na doença de Alzheimer leve a moderada, foi randomizado um total de 470 pacientes (pontuação inicial no MMSE de 11 a 23). Na análise primária definida prospectivamente não foi observado significado estatístico na medida de eficácia primária na semana 24³.

Uma meta-análise de seis estudos clínicos Fase III, placebo controlados em pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave (pontuação inicial de MMSE <20), com duração de seis meses, incluiu estudos de monoterapia e estudos nos quais os pacientes receberam uma dose fixa de um inibidor de acetilcolinesterase. Foi demonstrada a existência de um efeito estatisticamente significativo a favor do tratamento com a memantina nos domínios cognitivo, global e funcional⁴. Nos casos em que os pacientes apresentavam uma piora simultânea nos três domínios, os resultados mostraram um benefício estatisticamente significativo da memantina, já que duas vezes mais pacientes no grupo placebo apresentaram piora nos três domínios do que em relação ao grupo que utilizou a memantina (21% VS. 11%, $p<0,0001$)⁵.

Referências bibliográficas

- 1) Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:1333-41.
- 2) Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, McDonald S. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Aug; 14(8):704-15.
- 3) Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis*. 2008 Feb; 13(1):97- 107.
- 4) Doody R, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007; 3: 7-17.
- 4) Bengt Winblad; Roy W. Jones; Yvonne Wirth; Albrecht Stöffler; Hans Jörg Möbius. Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24:20-27.
- 5) Wilkindon D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(2):138-45.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

– Propriedades farmacodinâmicas

Modo de ação: existem cada vez mais evidências de que disfunções na neurotransmissão glutamatérgica, especialmente nos receptores NMDA, contribuem para a expressão dos sintomas e para a evolução da doença na demência neurodegenerativa. A memantina é um antagonista não competitivo dos receptores NMDA, de afinidade moderada e dependente de voltagem. Modula os efeitos dos níveis tônicos patologicamente elevados do glutamato, que poderão levar à disfunção neuronal.

– Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: a memantina tem uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 100% e não há indicações de que os alimentos influam na sua absorção ($T_{máx}$ situa-se entre três e oito horas).

Distribuição: doses diárias de 20 mg resultam em concentrações plasmáticas de memantina no estado de equilíbrio entre 70 e 150 ng/mg (0,5–1 μ mol) com grandes variações interindividuais. Quando foram administradas doses diárias de 5 a 30 mg, foi calculada uma taxa média do líquido cefalorraquidiano (LCR)/soro de 0,52. O volume de distribuição é próximo de 10 L/kg. Cerca de 45% da memantina encontra-se ligada às proteínas plasmáticas.

Biotransformação: no homem, cerca de 80% das substâncias relacionadas à memantina circulantes estão presentes na forma do composto original. Os metabólitos principais no ser humano são o N-3,5-dimetilgludantano, a mistura isomérica de 4- e 6-hidroximemantina e 1-nitroso-3,5-dimetiladamantano. Nenhum destes metabólitos exibe atividade como antagonista do receptor NMDA. Não foi detectado metabolismo de catálise do citocromo P450 in vitro. Num estudo com 14 C-memantina administrada oralmente, uma média de 84% da dose foi recuperada no intervalo de 20 dias, 99% das quais por excreção renal.

Eliminação: a memantina é eliminada de forma monoexponencial com meia-vida ($t_{1/2}$) terminal de 60 a 100 horas. Em voluntários com função renal normal, a eliminação total (Cl_{tot}) tem o valor de 170 mL/min/1,73 m² e parte da depuração renal total é realizada por secreção tubular. A eliminação renal também envolve reabsorção tubular, provavelmente mediada por proteínas de transporte de cátions. A taxa de depuração renal da memantina em condições alcalinas da urina poderá ser reduzida por um fator de sete a nove (vide “ADVERTÊNCIAS”). A alcalinização da urina pode resultar de mudanças drásticas na dieta (como alteração de dieta carnívora para vegetariana) ou pela ingestão de grande quantidade de tampões gástricos alcalinizantes.

Linearidade: estudos em voluntários demonstraram farmacocinética linear no intervalo de doses de 10-40 mg.

Relação farmacocinético-farmacodinâmica: para uma dose de memantina de 20 mg/d, os níveis do LCR correspondem ao valor k_i (k_i = constante de inibição) da memantina, que é de 0,5 μ mol no córtex frontal humano.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de memantina ou a qualquer componente de sua formulação.

Gravidez e lactação: categoria de risco na gravidez: **B**. Não existem dados clínicos sobre a administração de memantina em grávidas. Estudos em animais indicam potencialidade para a redução do crescimento intrauterino em níveis de exposição idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos (vide “RESULTADOS DE EFICÁCIA”). O risco potencial para humanos é desconhecido. A memantina não deve ser utilizada durante a gravidez sem que seja absolutamente necessária. Não se sabe se a memantina é excretada no leite materno humano, mas, tendo em consideração a lipofilicidade da substância, esta excreção provavelmente ocorra. Mulheres que estão sob tratamento com memantina não devem amamentar.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

É recomendada cautela em pacientes que sofrem de epilepsia, com antecedentes de episódios convulsivos ou com fatores predisponentes para epilepsia.

A utilização concomitante de antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) tais como a amantadina, cetamina, ou o dextrometorfano, deverá ser evitada. Estes compostos atuam no mesmo sistema receptor que a memantina e, por essa razão, as reações adversas ao medicamento (principalmente relacionadas com o SNC) poderão ser mais frequentes ou mais acentuadas (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Alguns fatores que podem elevar o pH da urina (vide “FARMACOCINÉTICA”) podem requerer uma monitoração cuidadosa do paciente. Estes fatores incluem mudanças drásticas na dieta (como por exemplo, a mudança de uma dieta carnívora para uma vegetariana) ou a ingestão de grande quantidade de produtos gástricos tipo tampões, com efeitos alcalinizantes. Além disso, o pH da urina pode ser elevado por episódios de acidose tubular renal (ATR) ou infecções graves das vias urinárias provocadas por bactérias do tipo *Proteus*.

Na maioria dos estudos clínicos, os pacientes com infarto do miocárdio recente, comprometimento cardíaco congestivo descompensado (NYHA III-IV), ou com hipertensão não controlada, foram excluídos. Consequentemente, os dados disponíveis são limitados e os pacientes nestas condições devem ser supervisionados cuidadosamente.

Cada comprimido de Zider contém 160 mg de lactose.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas: a doença de Alzheimer moderada a grave, geralmente provoca perturbações na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os pacientes ambulatoriais devem ser avisados para terem cuidados especiais, pois a memantina tem uma influência pequena ou moderada sobre a capacidade de conduzir ou operar máquinas.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: vide item “POSOLOGIA E MODO DE USAR”.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

– Interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas

Devido aos efeitos farmacológicos e mecanismo de ação da memantina, poderão ocorrer as seguintes interações.

L-dopa, agonistas dopaminérgicos e anticolinérgicos: o modo de ação sugere que seus efeitos poderão ser aumentados pelo tratamento concomitante com antagonistas de NMDA, como a memantina.

Barbitúricos, neurolépticos: poderão ter seus efeitos reduzidos.

Agentes antiespasmódicos, dantroleno, baclofeno: seus efeitos podem ser alterados pela memantina e poderá ser necessário ajuste de dose.

Amantadina: deve ser evitada a coadministração com memantina, devido ao risco de psicose farmacotóxica. Ambas as substâncias são antagonistas NMDA. A mesma recomendação pode ser aplicada para a **cetamina** e para o **dextrometorfano** (ver também **ADVERTÊNCIAS**).

fenitoína: existe um relato de caso publicado sobre um possível risco dessa coadministração.

cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina e nicotina: utilizam o mesmo sistema de transporte renal de cátions que a amantadina, também podem interagir teoricamente com a memantina, com risco potencial de níveis séricos elevados.

hidroclorotiazida: pode ocorrer redução dos níveis séricos da hidroclorotiazida quando a memantina for coadministrada ou qualquer combinação contendo este fármaco.

varfarina: na experiência pós-comercialização foram notificados casos isolados de aumento da relação normalizada internacional (RNI) nos pacientes tratados com essa coadministração. Embora não tenha sido comprovada a existência de uma relação causal, aconselha-se uma monitoração rigorosa do tempo de protrombina ou da INR em pacientes que estejam em uso simultâneo com anticoagulantes orais.

Em estudos farmacocinéticos (PK) de dose única realizados em sujeitos jovens e saudáveis, não foi observada qualquer interação relevante à substância ativa da memantina com gliburida/metformina ou com donepezila.

Num estudo clínico em indivíduos jovens e saudáveis não foi observado qualquer efeito relevante da memantina na farmacocinética da galantamina.

A memantina não inibiu as enzimas do citocromo P450 tipos 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, e 3A, bem como flavina monooxigenase, epóxido hidrolase e a sulfatação *in vitro*.

Interação com álcool: não é esperada nenhuma interação farmacodinâmica ou farmacocinética entre Zider e o álcool. Entretanto, assim como os outros medicamentos que agem no Sistema Nervoso Central, a combinação com álcool não é recomendada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos são revestidos, circulares, biconvexos, com sulco, de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

– Instruções de uso

Zider deve ser administrado por via oral, preferencialmente com água. Para obter o maior benefício do medicamento, orientar o paciente a tomar todos os dias, a mesma hora do dia, com ou sem alimentos. Os comprimidos não devem ser mastigados. O comprimido de Zider 10 mg pode ser partido.

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da demência de Alzheimer. A terapêutica só deve ser iniciada se estiver disponível um cuidador para monitorar regularmente a tomada do medicamento pelo paciente. O diagnóstico deve ser realizado de acordo com as diretrizes atuais.

A tolerância e a dosagem da memantina devem ser reavaliadas regularmente. Inicialmente, avaliar após os três primeiros meses de tratamento. Depois disso, os benefícios clínicos e a tolerância do paciente ao tratamento devem ser reavaliados regularmente de acordo com as diretrizes clínicas atuais. O tratamento deve ser continuado enquanto o benefício terapêutico for favorável e o paciente mantiver a tolerância a memantina. A descontinuação do tratamento deve ser considerada quando o paciente não mais apresentar evidências do benefício terapêutico ou não tolerar o tratamento.

– Titulação da dose

A dose diária máxima é de 20 mg. Para minimizar o risco de efeitos adversos indesejáveis, a dose de manutenção é atingida através de uma titulação de dose. A dose inicial recomendada é de 5 mg/d, que deverá ser aumentada em incrementos de 5 mg/semana nas três primeiras semanas, conforme esquema: o tratamento deve ser iniciado com 5 mg/d (meio comprimido, uma vez ao dia) durante a primeira semana. Na segunda semana, 10 mg/d (meio comprimido, duas vezes por dia) e na terceira semana é recomendada a dose de 15 mg/d (um comprimido de manhã e meio comprimido à tarde). A partir da quarta semana, o tratamento pode ser continuado com a dose de manutenção recomendada de 20 mg/d (um comprimido, duas vezes por dia).

Dose de manutenção: a dose diária recomendada é de 20 mg.

– Uso em populações especiais

Uso em pacientes idosos (> 65 anos de idade): com base nos estudos clínicos, a dose recomendada para pacientes com idade superior a 65 anos é de 20 mg/d, tal como descrito anteriormente.

Uso pediátrico e em adolescentes (< 18 anos): não é recomendada a utilização de memantina devido à inexistência de dados de segurança e eficácia nesta população.

Este medicamento não é recomendado para crianças.

Uso em pacientes com comprometimento renal: em pacientes com a função renal ligeiramente alterada (depuração da creatinina de 50–80 mL/min) não é necessário ajuste de dose. Em pacientes com comprometimento renal moderado (depuração da creatinina de 30–49 mL/min), a dose diária deverá ser de 10 mg. Se bem tolerada após pelo menos sete dias de tratamento, a dose poderá ser aumentada até 20 mg/d, conforme esquema de titulação padrão. Em pacientes com comprometimento renal grave (depuração da creatinina de 5–29 mL/min), a dose diária deverá ser de 10 mg.

Uso em pacientes com comprometimento hepático: em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado (Child-Pugh A e Child-Pugh B) não há necessidade de ajuste de dose. Não estão disponíveis dados de utilização da memantina em pacientes com comprometimento hepático grave. A administração de Zider não é recomendada a pacientes com comprometimento hepático grave.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nos estudos clínicos sobre demência leve a grave, envolvendo 1784 pacientes tratados com memantina e 1595 pacientes tratados com placebo, os índices globais de incidência de reações adversas da memantina não foram diferentes dos do tratamento com placebo. As reações adversas foram normalmente de intensidade leve a moderada.

As reações adversas mais frequentes e que registraram uma maior incidência no grupo da memantina do que no grupo placebo foram tonturas (6,3% vs. 5,6; respectivamente); cefaleias (5,2% vs. 3,9; respectivamente); constipação (4,6% vs. 2,6; respectivamente); sonolência (3,4% vs. 2,2; respectivamente) e hipertensão (4,1% vs. 2,8; respectivamente).

A tabela a seguir lista todas as reações adversas registradas durante os estudos clínicos com a memantina e desde que foi introduzida no mercado (estudos pós-comercialização). Os efeitos indesejáveis estão listados em ordem decrescente de gravidade, dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas estão classificadas conforme incidência convencional em: muito comum (> 1/10), comum (> 1/100 e ≤ 1/10), incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100), raro (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000), muito raro (≤ 1/10.000), desconhecido (não pode ser estimado com os dados atuais).

Infecções e infestações	Incomum	Infecções fúngicas
Distúrbios do sistema imunológico	Comum	Hipersensibilidade ao medicamento
Distúrbios psiquiátricos	Comum Incomum Incomum Desconhecido	Sonolência Confusão Alucinações ¹ Reações psicóticas ²
Doenças do sistema nervoso	Comum Incomum Muito raros	Tonturas/ Distúrbios de equilíbrio Alterações na marcha Convulsões
Distúrbios cardíacos	Incomum	Falência cardíaca
Vasculopatias	Comum Incomum	Hipertensão Trombose venosa/tromboembolia
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos	Comum	Dispneia
Distúrbios hepatobiliares	Comum Desconhecido	Testes de função hepática elevados Hepatite
Distúrbios gastrointestinais	Comum Incomum Desconhecido	Constipação Vômitos Pancreatite ²
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Comum Incomum	Cefaleia Fadiga

¹ As alucinações foram essencialmente observadas em pacientes com doença de Alzheimer grave.

² Casos isolados notificados no âmbito da experiência pós-comercialização.

A doença de Alzheimer tem sido associada à depressão, pensamentos suicidas e suicídio. Na fase de experiência pós-comercialização estes efeitos foram notificados em pacientes tratados com a memantina.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A experiência com superdose obtida a partir dos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização da memantina é limitada.

Superdoses com valores relativamente grandes (200 mg e 105 mg/d durante três dias, respectivamente) têm sido associadas a sintomas de cansaço, fraqueza e/ou diarreia ou a nenhum sintoma. Em casos de superdose abaixo dos 140 mg ou de dose desconhecida, os pacientes apresentaram sintomas de origem no sistema nervoso central (confusão, torpor, sonolência, vertigens, agitação, agressão, alucinações, distúrbios da marcha) e/ou de origem gastrointestinal (vômitos e diarreia).

No caso mais extremo de superdose, um paciente sobreviveu a uma ingestão de 2000 mg de memantina, apresentando efeitos no sistema nervoso central (coma durante dez dias, seguido de diplopia e agitação). O paciente recebeu tratamento sintomático e plasmforese. O paciente foi recuperado sem sequelas permanentes.

Num outro caso de superdose com valor grande, o paciente também sobreviveu e foi recuperado. O paciente havia recebido 400 mg de memantina por via oral. O paciente apresentou sintomas relacionados ao sistema nervoso central, tais como inquietude, psicose, alucinações visuais, pró-convulsões, sonolência, estupor e perda de consciência.

Conduta em caso de superdose

Tratamento: deve ser sintomático. Não está disponível nenhum antídoto específico para intoxicações e superdoses. Devem ser utilizados, sempre que apropriado, os procedimentos clínicos padrão para remoção da substância ativa, como por exemplo, lavagem gástrica, utilização de carvão ativo (interrupção da recirculação êntero-hepática potencial), acidificação da urina ou diurese forçada.

Em caso de sinais e sintomas de superestimulação geral do sistema nervoso central, deverá ser considerado um tratamento clínico sintomático cuidadoso.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

MS nº: 1.0033.0159

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção da receita.

Registrado por:

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

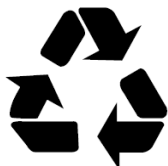
Fabricado por:

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu – SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br



 **08000-135044**
libbs@libbs.com.br

Histórico de alteração da bula

[illegible]