

EBIX™

Cloridrato de Memantina

USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA / APRESENTAÇÃO

EBIX comprimidos revestidos.

Embalagem contendo 28 comprimidos.

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

Excipientes: lactose, celulose microcristalina, sílica coloidal, talco, estearato de magnésio, copolímero do ácido metacrílico – acrilato de etila (1:1), laurilsulfato de sódio, polissorbato 80, talco, triacetina e emulsão de simeticone.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

EBIX é um medicamento à base de cloridrato de memantina, substância que age como um modulador da ação excitatória produzida por um neurotransmissor denominado ácido glutâmico. Este mecanismo de ação permite que este medicamento exerça uma função protetora das células nervosas em situações de isquemia (falta de circulação sanguínea) ou hipóxia (falta de oxigênio) na zona do cérebro, agindo também nos estados de rigidez muscular, como ocorre na moléstia de Parkinson.

O EBIX também é utilizado para o tratamento de pacientes com doença de Alzheimer de moderadamente grave a grave. A perda de memória associada à doença de Alzheimer deve-se a uma perturbação dos sinais mensageiros no cérebro. O cérebro contém receptores NMDA envolvidos na transmissão de sinais nervosos importantes na aprendizagem e memória. O EBIX pertence a um grupo de medicamentos denominados antagonistas do receptor NMDA. O EBIX atua nestes receptores NMDA, melhorando a transmissão dos sinais nervosos e a memória.

A embalagem deve ser protegida do calor. EBIX deve ser conservado em temperatura máxima de 30°C.

O prazo de validade de EBIX é de 48 meses e encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilize o produto.

Informe o seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Caso tenha esquecido de tomar uma dose de EBIX, tome-a tão logo possível. Se a próxima dose do medicamento estiver muito próxima, não tome a dose esquecida e continue o tratamento normalmente, no horário e na dose recomendados pelo médico. Não tome duas vezes o medicamento no mesmo horário ou em horários muito próximos.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Não interrompa o uso de EBIX abruptamente. Seu médico saberá o momento suspender a medicação. Quando isto ocorrer, a suspensão deverá ser feita gradualmente.

Os efeitos desagradáveis observados com o uso de EBIX são de leves a moderados e os mais frequentes (frequência de 2% ou menos) são: alucinações, desorientação, tonturas, dor de cabeça e cansaço. Efeitos desagradáveis não frequentes são: ansiedade, hipertonia, vômito, infecções na bexiga e libido aumentada. Informe seu médico sobre o aparecimento de quaisquer reações inesperadas ou desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Informe o seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Não tome bebidas alcoólicas durante o tempo que estiver fazendo uso do medicamento. Elas podem interferir na ação do medicamento, e causar efeitos desagradáveis.

EBIX pode interferir com a ação de vários outros medicamentos, tais como: amantadina, cetamina, dextrometorfano, dantroleno, baclofeno, cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina, nicotina, hidroclorotiazida, anticolinérgicos, anticonvulsivantes, barbitúricos, agonistas dopaminérgicos e neurolépticos.

EBIX deve ser usado com cuidado em pacientes com história de epilepsia e com insuficiência renal, que sofreram um infarto do miocárdio recente ou que sofram de insuficiência cardíaca congestiva ou de hipertensão não controlada.

Informe a seu médico caso tenha alterado ou pretenda alterar substancialmente sua dieta alimentar ou caso sofra de estados de acidose renal tubular ou infecções urinárias graves, uma vez que poderá ser necessário o ajuste da dose de EBIX.

Durante o tratamento o paciente somente poderá dirigir veículos ou operar máquinas com liberação médica, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas, não somente por sua enfermidade de base, como pelo próprio medicamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades farmacodinâmicas – EBIX contém como princípio ativo, o cloridrato de memantina pertencente ao grupo químico adamantano (cloridrato de 1-amino-3,5-dimetiladamantano), um antagonista não-competitivo dos canais iônicos associados a um tipo de receptor glutamatérgico, o receptor NMDA, de afinidade moderada e dependente de voltagem. Existem cada vez mais indicações de que as perturbações na neurotransmissão glutamatérgica, especialmente nos receptores NMDA, contribuem para a expressão dos sintomas e para a evolução da doença na demência neurodegenerativa.

O bloqueio destes receptores NMDA impede os efeitos de níveis patologicamente elevados de glutamato que podem levar à disfunção neuronal e evita que o neurônio fique exposto a um influxo excessivo de cálcio, um dos mecanismos responsáveis pela morte neuronal. Esta propriedade faz com que o cloridrato de memantina tenha um efeito neuroprotetor em condições de isquemia ou hipóxia, o que explica sua eficácia em diferentes estados clínicos, tais como distúrbios motores de origem central (Doença de Parkinson, paralisia cerebral, bexiga neurogênica, demências de várias etiologias).

Justifica ainda as indicações citadas, o fato de que na Doença de Parkinson, o excesso de estimulação glutamatérgica originada pela hipofunção dopaminérgica é bloqueado pelo cloridrato de memantina, neutralizando o desequilíbrio da neurotransmissão existente naquela moléstia.

Resultados de estudos clínicos

Um teste clínico numa população de pacientes com doença de Alzheimer moderadamente severa a severa (resultados totais do MMSE -Mini Exame do Estado Mental- pontuação média inicial de 3 a 14) demonstraram efeitos benéficos do tratamento com memantina em comparação com o placebo, durante um período de tratamento de 6 meses. Neste estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, foi incluído um total de 252 pacientes (33% homens, 67% mulheres, com idade média de 76 anos). A dose utilizada foi de 10 mg de memantina, duas vezes por dia (20mg/dia). Os parâmetros de resultados primários incluíram a análise do funcionamento global (utilização do CIBIC- Plus [Clinicians Interview-Based Impression of Change] e da capacidade funcional (utilização de ADCS-ADLsev [Activities of Daily Living Inventory]). A cognição foi avaliada como um parâmetro secundário de eficácia, através do SIB (Severe Impairment Battery). Os resultados nestes domínios foram favoráveis para a memantina, em relação ao placebo (Análise dos Casos Observados (OC) para CIBIC-Plus: $p=0,025$; ADCS-ADLsev: $p=0,003$; SIB: $p=0,002$)).

Após 6 meses, a taxa de respostas individuais (resposta definida previamente como a estabilização ou melhora em dois domínios independentes) foi de 29% para o grupo de memantina e 10% para o grupo de placebo ($p=0,004$). Utilizando um critério triplo (resposta definida como a estabilização ou melhora em todos os três domínios: cognição, domínios funcional e global), existiram 11% de respostas para a memantina e 6% para o placebo ($p=0,17$).

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A memantina tem uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 100% e não existem indicações de que os alimentos tenham influência na absorção. ($T_{máx}$ após 3 a 8 horas).

Linearidade

Estudos em voluntários demonstraram farmacocinética linear no intervalo da dose de 10 a 40 mg.

Distribuição

Doses diárias de 20 mg resultam em concentrações plasmáticas de memantina no estado estável entre 70 e 150 ng/mg (0,5 – 1 μ mol) com variações interindividuais de grande amplitude. Quando foram administradas doses diárias de 5 a 30 mg, foi calculada uma taxa média Líquido Céfaloro Raquidiano/Soro de 0,52. O volume de distribuição é próximo de 10 L/kg. Cerca de 45% da memantina está associada a proteínas plasmáticas.

Biotransformação

No ser humano, cerca de 80% das substâncias relacionadas com a memantina em circulação estão presentes como o composto original. Os metabólitos principais no ser humano são o N-3,5-dimetil-gludantano, a mistura isomérica de 4- e 6-hidroxi-memantina e 1-nitroso-3,5-dimetiladamantano. Nenhum destes metabólitos demonstra atividade antagônica de NMDA. Não foi detectado metabolismo de catálise do citocromo

P450 in vitro. Num estudo com ¹⁴C-memantina administrada oralmente, uma média de 84% da dose foi recuperada em 20 dias, 99% dos quais por excreção renal.

Eliminação

A memantina é eliminada de forma monoexponencial com meia vida de eliminação 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 eliminação 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 eliminação renal da memantina em condições de urina alcalina poderá ser reduzida por um fator de 7 a 9. A alcalinização da urina pode resultar de mudanças drásticas na dieta ou uma ingestão de grande quantidade de tampões gástricos alcalinizantes.

População de pacientes específicos

Em voluntários idosos com função renal normal e reduzida (eliminação de creatinina de 50 – 100 ml/min/1,73 m²), foi observada uma correlação significativa entre a eliminação de creatinina e a eliminação renal total da memantina.

O efeito de doenças hepáticas na farmacocinética da memantina não foi estudado. Uma vez que a memantina é metabolizada apenas em pequena escala e em metabólitos sem atividade antagonista de NMDA, não são esperadas alterações farmacocinéticas de relevância clínica em insuficiências hepáticas leves a moderadas.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A uma dose de cloridrato de memantina de 20 mg por dia, os níveis do líquido céfalo raquidiano correspondem ao valor k_i (k_i = constante de inibição) da memantina, que é de 0,5 μmol no córtex frontal humano.

Dados de Segurança Pré-Clínica

Em estudos de efeitos a curto prazo em ratas, a memantina, tal como outros antagonistas de NMDA, apenas induziu vacuolização e necrose neuronal (lesões de Olney) quando administrada em doses que conduzem 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 a longo prazo em roedores ou não roedores, a relevância clínica destes resultados é desconhecida. Foram observadas inconsistentemente alterações oculares em estudos de doses tóxicas repetidas em roedores e cães, mas não em macacos. Os exames oftalmológicos específicos nos estudos clínicos com memantina não revelaram alterações oculares. Foi observada fosfolipidose nos macrófagos pulmonares devido à acumulação de memantina nos lisossomas em roedores. Este efeito é conhecido em outros medicamentos com propriedades anfifílicas catiônicas. Existe uma relação possível entre esta acumulação e a vacuolização observada nos pulmões. Este efeito apenas foi observado com doses elevadas em roedores. A relevância clínica destes resultados é desconhecida. Não foi observada genotoxicidade após o teste da memantina em ensaios normais. Não existem indícios de oncogenicidade em estudos vitalícios em ratos e ratas. A memantina não foi teratogênica em ratas e coelhos, mesmo em dose tóxicas maternas, e não foram observados efeitos adversos na fertilidade. Nas ratas, a redução do crescimento do feto foi observada a níveis de exposição idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos.

INDICAÇÕES

É indicada na Doença de Alzheimer moderadamente grave a grave, e em outras demências, caracterizadas por distúrbios leves a moderadamente graves da função cerebral, com os seguintes sintomas principais: distúrbios da concentração e memória, perda de interesse e distúrbios de conduta, fadigabilidade, autonomia reduzida, distúrbios das funções motoras necessárias para efetuar atividades diárias e humor deprimido (síndrome demencial), condições que requerem aumento do cuidado e da vigilância. É indicada também no tratamento da espasticidade cerebral e espinhal, como por exemplo, resultante de disfunção cerebral em crianças, traumatismos cranianos, esclerose múltipla, paraplegia, acidentes vasculares encefálicos, Doença de Parkinson e síndromes Parkinsonianas.

CONTRA-INDICAÇÕES

EBIX é contra-indicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de sua fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Uma vez que não existem dados disponíveis sobre pacientes com disfunções renais graves (eliminação de creatinina inferior a 9 mL/min/1,73 m²), a terapia não é recomendada. Com base em considerações farmacológicas e relatórios de casos isolados, é recomendada cautela em pacientes que sofram de epilepsia. A utilização concomitante de antagonistas para o 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) serão mais frequentes ou mais acentuadas.

Alguns fatores que podem elevar o pH da urina podem requerer uma monitorização cuidadosa do paciente. Estes fatores incluem mudanças drásticas na dieta ou uma ingestão de grande quantidade de antiácidos. Além disso, o pH da urina pode ser elevado por estados de acidose renal tubular (RTA) ou infecções graves da via urinária com *Proteus bacteria*.

Na maioria dos estudos clínicos, os pacientes com infarto do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva (NYHA III-IV) e hipertensão não controlada, foram excluídos. Conseqüentemente, os dados disponíveis são limitados e os pacientes nestas condições devem ser supervisionados cuidadosamente.

Uso durante a gravidez e a lactação

Não existem dados clínicos sobre grávidas expostas a memantina. Estudos em animais indicam um potencial para a redução do crescimento intra-uterino nos níveis de exposição, que são idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos. 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 ocorre. Mulheres que estão sob tratamento com memantina não devem amamentar.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas

A operação de máquinas e veículos deverá ser criteriosamente avaliada, levando-se em consideração o comprometimento cognitivo inerente à enfermidade que acomete o

paciente, bem como a possibilidade de que o uso da medicação contribua para reduzir a habilidade necessária à execução de tais tarefas.

Interações medicamentosas

O uso de bebidas alcoólicas pode interferir na ação do EBIX, podendo causar efeitos desagradáveis.

O modo de ação sugere que os efeitos de L-dopa, agonistas dopaminérgicos e anticolinérgicos poderão ser aumentados pelo tratamento concomitante com antagonistas de NMDA, tal como a memantina. Os efeitos de barbitúricos e neurolépticos poderão ser reduzidos. A administração concomitante de memantina e agente antiespasmódico, dantroleno ou baclofeno pode alterar os efeitos destes medicamentos e poderá ser necessário ajustar a dose.

A utilização concomitante de memantina e amantadina deverá ser evitada, devido ao risco de psicose farmacotóxica. Ambos os compostos são antagonistas de NMDA, semelhantes quimicamente. A mesma recomendação poderá aplicar-se para a cetamina e o dextrometorfano. Existe um relato de caso publicado sobre um possível risco da combinação da memantina com fenitoína.

Outros medicamentos, como a cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina e nicotina, que utilizam o mesmo sistema de transporte renal de cátions que a amantadina, também podem teoricamente interagir com a memantina, com risco potencial de níveis séricos elevados. Pode existir a possibilidade de excreção reduzida de hidroclorotiazida quando a memantina é co-administrada com hidroclorotiazida ou qualquer combinação contendo este fármaco. 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*.

REAÇÕES ADVERSAS

Nos testes clínicos sobre demências moderadamente graves a graves, as taxas gerais de incidência de efeitos adversos não foram diferentes das do tratamento com o placebo, e os efeitos adversos foram geralmente de gravidade leve ou moderada.

A tabela seguinte fornece uma análise geral dos efeitos adversos (independente da relação causal) mais frequentes (> 4% para a memantina) observadas na população de estudos de pacientes com demência moderadamente grave a grave.

Termo preferido (WHO ART)	Memantina n=299	Placebo n=288
Agitação	27 (9.0%)	50 (17.4%)
Aparecimento de lesões	20 (6.7%)	20 (6.9%)
Incontinência urinária	17 (5.7%)	21 (7.3%)
Diarréia	16 (5.4%)	14 (4.9%)
Insônia	16 (5.4%)	14 (4.9%)
Tonturas	15 (5.0%)	8 (2.8%)
Cefaléia	15 (5.0%)	9 (3.1%)
Alucinações	15 (5.0%)	6 (2.1%)
Quedas	14 (4.7%)	14 (4.9%)
Constipação	12 (4.0%)	13 (4.5%)
Tosse	12 (4.0%)	17 (5.9%)

As reações adversas freqüentes (incidência de 1 a 10%, e mais freqüentes do que com o placebo) para os pacientes tratados com memantina e placebo foram, respectivamente: alucinações (2,0 e 0,7%), desorientação (1,3 e 0,3%), tonturas (1,7 e 1,0%), cefaléia (1,7 e 1,4%) e cansaço (1,0 e 0,3%).

As reações adversas não freqüentes (incidência de 0,1 a 1% e mais freqüentes do que com o placebo) foram ansiedade, hipertonia, vômito, cistite e libido aumentada.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

Adultos

O início da terapêutica com EBIX, utilizando-se a dose total, pode desencadear as reações adversas citadas. O aumento gradual da dose (5-10 mg/semana) diminui marcadamente a presença dessas reações. A dose diária máxima é de 20 mg por dia. Para reduzir o risco de efeitos secundários, a dose de manutenção é atingida através do aumento gradual de 5 mg por semana ao longo das primeiras 3 semanas, de acordo com o seguinte método: O tratamento deve ser iniciado com 5 mg diários (meio comprimido) durante a primeira semana. Na segunda semana, 10 mg por dia (meio comprimido, duas vezes por dia) e na terceira semana é recomendada a dose de 15 mg por dia (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 por dia (um comprimido, duas vezes por dia).

Pacientes idosos (> 65 anos de idade)

Com base nos estudos clínicos, a dose recomendada para pacientes de idade superior a 65 anos é de 20 mg por dia (10 mg, duas vezes por dia) tal como descrito anteriormente.

Crianças e adolescentes (< 18 anos)

A segurança e eficácia da memantina em crianças e adolescentes não foi comprovada.

Função renal reduzida

Em pacientes com a função renal normal a levemente reduzida (níveis séricos de creatinina até 130 $\mu\text{mol/l}$) não é necessário reduzir a dose. Em pacientes com disfunção renal moderada (eliminação de creatinina de 40 - 60 mL/min/1,73 m²), a dose diária deverá ser reduzida para 10 mg por dia. Não existem dados disponíveis para pacientes com disfunção renal grave.

Função hepática reduzida

Não existem dados sobre a utilização de memantina em pacientes com disfunção hepática.

SUPERDOSAGEM

Os sintomas na superdosagem são: psicose tóxica incluindo alucinações, nervosismo, mudanças no comportamento, tremor e outros sintomas relacionados com o SNC. Outras reações incluem: acatisia, inquietação, aumento da atividade motora, insônia e depressão. Num caso de superdosagem suicida, o paciente sobreviveu à ingestão de até 400 mg de memantina com efeitos no sistema nervoso central (ex: inquietação, psicose, alucinações visuais, proconvulsão, sonolência, estupor e inconsciência) que desapareceram sem seqüelas permanentes.

CONDUTA NA SUPERDOSE

Tratamento sintomático e de suporte. Deve-se fazer lavagem gástrica, tão rápido quanto possível, após a ingestão oral. Administrar carvão ativado. O vômito não deve ser induzido, devido ao risco de convulsões após a superdosagem. Pacientes nos quais a superdosagem foi intencional devem ter acompanhamento psiquiátrico.

ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

Reg. MS nº 1.0475.0050.006-3

Farm. Resp.: Michele Medeiros Rocha – CRF-RJ 9597

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Fabricado e embalado por Merz Pharma GmbH & Co. KgaA - Frankfurt - Alemanha.

Distribuído por Lundbeck Brasil Ltda.
Rua Maxwell, 116 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 04.522.600/0002-51

Central de Atendimento: 0800-282-4445

Os números de lote, data de fabricação e prazo de validade encontram-se gravados na embalagem externa deste produto.