

ZIDER®
cloridrato de memantina

APRESENTAÇÕES

Solução oral 20 mg/mL em frasco com 15 e 30 mL.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução oral contém 20 mg de cloridrato de memantina (equivalente a 16,620 mg de memantina base).

Excipientes: sorbitol, sucralose, metilparabeno, propilparabeno, citrato de sódio di-hidratado, álcool etílico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zider® (cloridrato de memantina) é indicado na Doença de Alzheimer moderadamente grave a grave e em outras demências caracterizadas por distúrbios da função cerebral, com os seguintes sintomas principais: distúrbios da concentração e memória, perda de interesse e distúrbios das funções motoras necessárias para efetuar atividades diárias e humor deprimido (síndrome demencial), condições que requerem aumento do cuidado e da vigilância. É indicado 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Reisberg e cols. [1] conduziram um estudo controlado com placebo avaliando a memantina (10 mg, 2 vezes ao dia) no tratamento da Doença de Alzheimer (DA) durante 28 semanas. Incluiu-se pacientes com doença moderada a severa, maiores de 50 anos, com diagnóstico de DA segundo critérios do *US National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) e do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition* (DSM-IV). Todos os participantes possuíam escores do MMSE entre 3 e 14 no início do estudo. Escores de eficácia foram obtidos nas avaliações basais, nas semanas 4, 12 e 28 (ou no término do acompanhamento). Medidas primárias de eficácia incluíram CIBIC-Plus e a escala modificada de 19 itens de Alzheimer, ADCS-ADL₁₉, comparando as medidas basais com as obtidas após 28 semanas.

A escala de CIBIC-Plus foi aplicada por clínicos experientes que não tinham conhecimento dos resultados de nenhuma outra escala ou de eventos adversos reportados durante o estudo. A memantina, segundo esta escala, demonstrou benefício significativo na análise dos pacientes que completaram as 28 semanas de tratamento (4,4 vs. 4,7; $P = 0,03$). Os escores da ADCS-ADL₁₉ foram similares em ambos os grupos na avaliação basal, mas na semana 28, o grupo tratado com a memantina apresentou resultados significativamente melhores do que aqueles tratados com placebo, tanto na LOCF (*Last Observation Carried Forward*) como nos grupos avaliados após 28 semanas de tratamento (-3,1 vs. -5,2; $P = 0,02$ e -2,5 vs. -5,9; $P = 0,003$, respectivamente). Benefícios proporcionados pelo tratamento com a memantina também foram observados em 2 outras medidas de eficácia utilizadas no estudo na análise LOCF: SIB -4,0 vs. 10,1; $P < 0,001$; FAST scale 0,2 vs. 0,6; $P = 0,02$.

Taxas de respostas (pré-definidas como melhora ou não deterioração nas escalas CIBIC-Plus e ADCS-ADL₁₉) foram maiores no grupo tratado com memantina (29%) do que no placebo (10%) com $P < 0,001$.

Ott e cols. [2] avaliaram a segurança e tolerabilidade da memantina na dose de 20 mg em um estudo de 28 semanas envolvendo 314 participantes com DA leve a moderada que haviam completado um estudo duplo-cego controlado com placebo de 24 semanas. Após uma fase inicial duplo-cega de titulação de dose de 8 semanas (fase A, usada para avaliar a tolerabilidade de diferentes esquemas posológicos), os pacientes foram tratados de forma aberta com dose de 10 mg, duas vezes ao dia, por mais 20 semanas (fase B). Durante as 28 semanas de tratamento (Fase A + B), os eventos adversos mais comuns foram quedas e traumas (10,8%), levando a interrupção do tratamento em 6,7% dos pacientes. As taxas de interrupção do tratamento por eventos adversos foram similares entre os grupos tratados com memantina em dose única diária ou em doses divididas. Durante a titulação de dose, as taxas de eficácia foram acima de 90% nos dois

grupos. Conversão para dose única em pacientes que já estavam recebendo duas doses diárias foi possível sem comprometer a tolerabilidade. Este estudo permitiu concluir que a monoterapia com memantina em pacientes com DA leve a moderada é segura e bem tolerada por até 1 ano de tratamento; esquema posológico com dose única diária também foi bem tolerado, e pode representar um fator a mais de aderência ao tratamento, uma vez que diminui o número de medicamentos ingeridos.

van Dyck e cols. [3] conduziram um estudo controlado com placebo envolvendo 350 participantes para avaliar a eficácia e segurança da memantina (20 mg/d) no tratamento da DA moderada a severa. Observou-se superioridade da memantina na SIB avaliada nas semanas 12 e 28, mas não no final do estudo (semana 24). Devido a violações de suposição de normalidade assumidos para as variáveis SIB e ADCS-ADL₁₉, uma análise post-hoc não paramétrica foi realizada e mostrou benefícios para a memantina estatisticamente significantes para SIB na semana 24 (mas não para ADCS-ADL₁₉).

Winblad e cols. [4] publicaram uma metanálise de seis estudos avaliando 1.826 pacientes com DA moderada a grave. Nestes estudos, a eficácia foi avaliada em termos de *status* global, cognição, função e comportamento. Os resultados desta análise mostraram superioridade da memantina frente ao placebo em todos os domínios avaliados, confirmando a eficácia deste medicamento no tratamento de pacientes com DA moderada a grave.

Orgogozo e cols. [5] avaliaram a memantina (10 mg, duas vezes ao dia) no tratamento de 321 pacientes com demência de origem vascular. O estudo durou 28 semanas e foi controlado com placebo. As duas variáveis primárias de eficácia foram a subescala cognitiva (*Alzheimers Disease Assessment Scale – ADAS-cog*) e a escala *Clinician's Interview Based Impression of Change (CIBIC-plus)*. Após 28 semanas, o valor médio da ADAS-cog melhoraram de forma significativa no grupo tratado com memantina em comparação com o placebo. Também observou-se melhora do escore Mini-Mental no grupo tratado com memantina e deterioração no grupo placebo ($P = 0,003$). A frequência de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos. Estes resultados permitiram concluir que a memantina é eficaz e segura em pacientes com demência vascular leve a moderada, permitindo melhora da cognição e manutenção do desempenho global e comportamento.

Emre e cols. [6] avaliaram 199 pacientes com demência relacionada a doença de Parkinson (DDP) e demência com corpos de Lewy (DCL), tratados com placebo ou memantina (20 mg/d) em um estudo duplo-cego, multicêntrico e controlado. Após 24 semanas de tratamento, os pacientes com DCL tratados com memantina apresentaram melhora significativa no escore de impressão global ADCS em comparação com o grupo placebo ($P = 0,023$). Já no grupo com DDP, não se observou benefício nesta variável de eficácia em comparação com o placebo ($P = 0,576$). Da mesma forma, os escores neuropsiquiátricos mostraram benefícios da memantina somente nos pacientes com DCL, e não naqueles com DDP. A incidência de eventos adversos e o número de interrupções do tratamento por eventos adversos foi semelhante nos dois grupos. Este estudo permitiu concluir que a memantina melhora sintomas globais e comportamentais em pacientes com DCL leve a moderada.

Referências

1. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ, Memantine Study G: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine* 2003, 348(14):1333-1341.
2. Ott BR, Blake LM, Kagan E, Resnick M, Memantine MEMMDABSG: Open label, multicenter, 28-week extension study of the safety and tolerability of memantine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Journal of neurology* 2007, 254(3):351-358.
3. van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E, Memantine MEMMDSG: A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders* 2007, 21(2):136-143.
4. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stoffler A, Mobius HJ: Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2007, 24(1):20-27.
5. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F: Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2002, 33(7):1834-1839.
6. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destee A, Tolosa E, Kutzelnigg A, Ceballos-Baumann A, Zdravkovic S, Bladstrom A, Jones R *et al*: Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2010, 9(10):969-977.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Zider® contém memantina que pertence à classe de antagonistas não competitivos de baixa afinidade ao receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). A memantina é 20 a 30 vezes mais potente que amantadina. A memantina mostrou relevante melhora nas alterações e na performance do déficit dos pacientes com demência moderadamente grave a grave. Nestes pacientes, qualquer melhora nas funções cognitivas, afetivas e motoras, que permita que os pacientes permaneçam autoconfiantes e capazes de realizar tarefas diárias sem ou com uma mínima ajuda externa, é de grande valor. A função da memantina na terapia é de retardar a progressão da doença e não no tratamento da doença avançada.

A memantina apresenta um duplo mecanismo de ação. No receptor, a memantina exibe uma rápida cinética de ligação e é voltagem dependente, que resulta na modulação do sistema de neurotransmissão glutamatérgico. No estado de redução de liberação de glutamato, a memantina produz uma melhora na neurotransmissão e ativação dos neurônios. Entretanto, em situações de aumento patológico de liberação pré-sináptica de glutamato, a memantina inibe a ação de excitabilidade tóxica do glutamato pelo bloqueio do receptor NMDA. Isto previne a exposição do neurônio ao excessivo influxo de cálcio, que é um dos possíveis 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). 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 nesta doença.

Acredita-se que a memantina possui alta afinidade ao tecido cerebral, cerebelar e frontal.

Farmacocinética

O tempo para atingir a concentração máxima de memantina é de 6 a 8 horas. A concentração de equilíbrio é de 12 dias. A resposta inicial ao tratamento de demência é de 14 dias.

Absorção: a memantina é rápida e completamente absorvida através do trato gastrointestinal.

Distribuição: a ligação proteica da memantina varia entre 10 e 45%. Foi encontrada alta concentração de memantina no cérebro, particularmente no lobo temporal, hipotálamo e ponte do cerebelo.

Metabolismo: a memantina possui um metabolismo hepático parcial. Aproximadamente 48% da droga é excretada inalterada na urina. O restante é convertido primariamente em 3 metabólitos polares que possuem atividade mínima antagonista do receptor NMDA: conjugado N-glucoronídeo, 6-hidroximemantina e 1-nitroso-deaminada memantina. Um total de 74% da dose administrada é excretada como a soma da droga mãe e o conjugado N-glucoronídeo. O sistema hepático do citocromo CYP450 não possui uma função significativa no metabolismo da memantina.

Excreção: a meia-vida de eliminação relatada é de 60 a 100 horas. A excreção renal é de 75 a 90%.

Foi realizado um estudo de dois períodos, desenho cruzado com 48 participantes de pesquisa, saudáveis, homens e mulheres a fim de avaliar a biodisponibilidade relativa entre a memantina solução oral (20 mg/mL) em comparação ao Alois® (memantina solução oral 10 mg/mL). Os produtos demonstraram ser bioequivalentes.

O estudo demonstrou os seguintes parâmetros farmacocinéticos para memantina:

Parâmetro farmacocinético	C _{máx} (pg/mL)	ASC _{0-t} (pg.h/mL)	ASC _{0-inf} (pg.h/mL)	T _{máx} (h)	t _{1/2} (h)	K _{el} (1/h)
Média	31846,52	1256503,01	1946955,49	3,77	46,59	0,02
±	±	±	±	±	±	±
EP	1262,32	52627,91	105844,03	0,45	2,16	0,00

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zider® (cloridrato de memantina) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à memantina, a amantadina ou aos componentes de formulação do produto.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças e adolescentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se ter precaução nos pacientes em estados graves de confusão mental e em pacientes em tratamento com outros medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central.

Gravidez e lactação

Não há estudos adequados e bem controlados sobre a segurança do uso de memantina em mulheres grávidas. Os estudos em animais não demonstraram efeitos lesivos em relação a embriotoxicidade e teratogenicidade.

É provável que a memantina seja excretada no leite materno; com isso, cuidados especiais devem ser tomados quando o produto for prescrito a mulheres que estejam amamentando.

Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica o do cirurgião-dentista.

Pacientes com disfunção renal

Em pacientes com disfunção renal, a dose deve ser ajustada, baseada na eficácia clínica terapêutica bem como na função renal do paciente, sendo que a mesma deve ser monitorada frequentemente.

A memantina deve ser utilizada com cuidado em pacientes com disfunção renal.

Pacientes com disfunção hepática

A memantina sofre metabolismo hepático parcial com 48% da dose excretada na urina como droga inalterada ou como soma da droga mãe e o conjugado N-glucoronídeo (74%).

Não é necessário ajuste na dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Em pacientes com insuficiência hepática severa deve ser administrada com cautela.

Pacientes com epilepsia

A memantina deve ser utilizada com cuidado em pacientes com epilepsia.

Idosos

Os cuidados para pacientes idosos são os mesmos recomendados para os adultos.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

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

Este medicamento contém ÁLCOOL.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito dos seguintes medicamentos pode ser alterado pela memantina e suas doses devem ser ajustadas pelo médico:

- Amantadina, cetamina, dextrometorfano;
- Dantroleno, baclofeno;
- Cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina, nicotina;
- Hidroclortiazida;
- Agonista dopaminérgico, como a L-dopa, bromocriptina;
- Anticolinérgicos, anticonvulsivantes, barbituratos, neurolépticos e inibidores da MAO.

O *clearance* da memantina é reduzido pela acetazolamida e também pelo bicarbonato de sódio.

O uso de bebidas alcoólicas pode interferir na ação do Zider® (cloridrato de memantina) podendo causar efeitos desagradáveis.

Interferência em exames laboratoriais

Até o momento não existem dados disponíveis relacionados a interferência de cloridrato de memantina em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

Zider 15 mL: Após aberto, válido por 30 dias.

Zider 30 mL: Após aberto, válido por 60 dias.

Características organolépticas: Solução límpida, livre de partículas e levemente adocicada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O produto Zider® (cloridrato de memantina) é apresentado na forma de solução oral contendo 20 mg/mL.

A solução oral deve ser ingerida com um pouco de água, junto das refeições ou lanches.

Equivalência gotas/mL: 20 gotas correspondem a 1 mL.

A dose recomendada de Zider® (cloridrato de memantina) para pacientes idosos e adultos é de 20 mg diariamente. Para reduzir o risco de efeitos colaterais esta dose é gradualmente alcançada pelo seguinte esquema de tratamento diário:

	Manhã	Tarde
1ª semana	5 gotas (5 mg)	Nenhuma administração
2ª semana	5 gotas (5 mg)	5 gotas (5 mg)
3ª semana	10 gotas (10 mg)	5 gotas (5 mg)
4ª semana e demais semanas	10 gotas (10 mg)	10 gotas (10 mg)

Populações especiais

Em pacientes com disfunção renal, a dose deve ser ajustada, baseada na eficácia clínica terapêutica bem como na função renal do paciente, sendo que a mesma deve ser monitorada frequentemente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nos testes clínicos sobre demências moderadamente grave a grave, a incidência geral de efeitos adversos não foi diferente das do tratamento com o placebo, e os efeitos adversos foram geralmente de gravidade leve ou moderada.

A lista dos eventos adversos reportados durante o uso da memantina, organizada por frequência e manifestação, é a seguinte:

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

- Sistema nervoso central: confusão mental, tontura, cefaleia;
- Sistema respiratório: tosse;
- Sistema digestivo: diarreia, obstipação.

Reações incomuns (>1/1.000 e ≤1/100)

- Sistema nervoso central: alucinações, agressividade, ansiedade, depressão;
- Sistema cardiovascular: hipertensão, hipotensão;
- Sintomas gerais: sintomas semelhantes à gripe, infecção de vias aéreas superiores, fadiga, dor, ganho de peso;
- Sintomas musculoesqueléticos: lombalgia;
- Sistema urinário: incontinência urinária;
- Sistema digestivo: epigastralgia, vômitos.

Reações raras (>1/10.000 e ≤1/1.000)

- Sistema nervoso: quedas, ideação suicida, alteração da marcha, insônia, labilidade emocional, nervosismo, convulsões;
- Alteração em exames laboratoriais: alteração em testes da função hepática;
- Sangue: pancitopenia, anemia, plaquetopenia, leucopenia, agranulocitose, púrpura trombocitopênica trombótica;
- Sistema urinário: insuficiência renal aguda, desidratação, anasarca, infecção do trato urinário;
- Sistema cardiovascular: arritmia, bloqueio atrioventricular, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio, prolongamento do intervalo QT, *Torsades de Pointes*, bradicardia;
- Sistema digestivo: hepatite, pancreatite, náuseas, odinofagia, incontinência fecal;
- Sistema respiratório: pneumonia, dispneia, bronquite;
- Pele: síndrome de *Stevens-Johnson*;
- Sintomas gerais: febre, anorexia;
- Metabolismo: hiperglicemia.

Em pacientes que já apresentaram ataque epilético, existe a possibilidade da memantina aumentar a chance de um novo ataque.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – Vigimed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em caso de ingestão acidental de uma grande quantidade deste medicamento o paciente poderá apresentar inquietação, alucinação, sonolência, estupor e por último o coma foi relatado em um caso. Em caso de superdose acidental, consultar o médico imediatamente. Na eventualidade da ingestão de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais. 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.

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

DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.0033.XXXX

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

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 das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

**Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção da receita.
Esta bula foi aprovada em xx/xx/xxxx**




0800-0135044
libbs@libbs.com.br