

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA

The logo for VIE consists of the letters 'VIE' in a bold, orange, sans-serif font. The 'V' is stylized with a blue horizontal bar at its top. The 'I' and 'E' are also in orange, with the 'E' having a blue horizontal bar at its top.

CLORIDRATO
DE MEMANTINA

O conteúdo deste material é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete, necessariamente, o posicionamento do Aché, que apenas patrocina sua divulgação à classe médica

Uso da memantina na doença de Alzheimer: uma atualização

Matheus Rorig, M.D., Ph.D.

Professor de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Grupo de Pesquisas do Conselho Nacional de Pesquisas em Neurologia do Envelhecimento do Hospital de Clínicas da UFRGS
Ph.D. em Neurociências pela Universidade de Kyoto, Japão

Introdução

Demência é qualquer processo neuropatológico que cause significativo declínio cognitivo, levando um indivíduo adulto à perda de sua autonomia funcional¹. Um sinônimo mais moderno e menos estigmatizante seria o termo transtorno neurocognitivo maior (DSM-V), em oposição ao transtorno cognitivo leve, quando ainda não há perda da autonomia².

Por cognição, entende-se todo processo cerebral com tomada de consciência que tente controlar os meios externo ou interno (exemplo, tomada de consciência da sede com elaboração de plano para ingerir água)³. Cinco são os domínios cognitivos primários, conforme descrito por Mesulam: memória, linguagem, atenção, funções executivas e funções visuoespaciais³. Todos esses domínios possuem seus respectivos circuitos cerebrais, os quais se integram em áreas associativas. Práxis (apraxia) e gnose (agnosia) são funções cognitivas, porém não primárias, já que dependem da integridade de uma combinação desses domínios primários anteriormente citados.

Epidemiologia

As demências afetam aproximadamente 7,5% a 8% da população idosa (65 anos ou mais) brasileira⁴. A prevalência das demências na comunidade em geral dobra a partir dos 65 anos (2%), para atingir 4% aos 70 anos, 8% aos 75, 15% aos 80 anos e 30% aos 85 anos. A partir dessa faixa etária, essa aceleração diminui para dobrar apenas aos 100 anos (60%)⁴.

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, correspondendo a aproximadamente metade de todos os casos em idosos⁵. As demências (micro)vascular, por corpúsculos de Lewy e por doença de Parkinson alternam-se entre o segundo, terceiro e quarto lugares, dependendo da região do mundo; juntas, correspondem a aproximadamente 15% a 30% de todos os casos de demência em idosos. Tal margem de variação deve-se sobretudo à alta incidência de demência (micro)vascular em países em desenvolvimento, como o Brasil, com alta prevalência de hipertensão, diabetes e tabagismo, mas com baixos níveis de diagnóstico e tratamento desses fatores de risco cerebrovasculares. A demência frontotemporal corresponde a aproximadamente 3% de todos os casos de demência^{1,5}.

Neuropatologia e etiopatogenia

De acordo com os estágios de Braak (Figura 1), os emaranhados neurofibrilares iniciam-se envolvendo o córtex entorrinal (estágios I e II), progredindo para os hipocampus (III) e a ínsula (IV), para finalmente envolverem o neocórtex de forma inicial (V) ou avançada (VI)⁶. Essa progressão neuropatológica explica a evolução típica da forma clássica da doença, da anosmia (frequentemente não relatada de modo espontâneo) à amnésia anterógrada – especialmente para fatos recentes – e desorientação espacial (fase III), depressão e outras alterações neuropsiquiátricas, como delírios (IV), para, finalmente, levar a alterações nas “funções corticais superiores” (fases V e VI), incluindo afasia anômica, agnosias, apraxias, além de progressiva perda da memória autobiográfica^{1,3}. Naturalmente, a ordem da apresentação dos sintomas pode variar substancialmente de um indivíduo para outro.

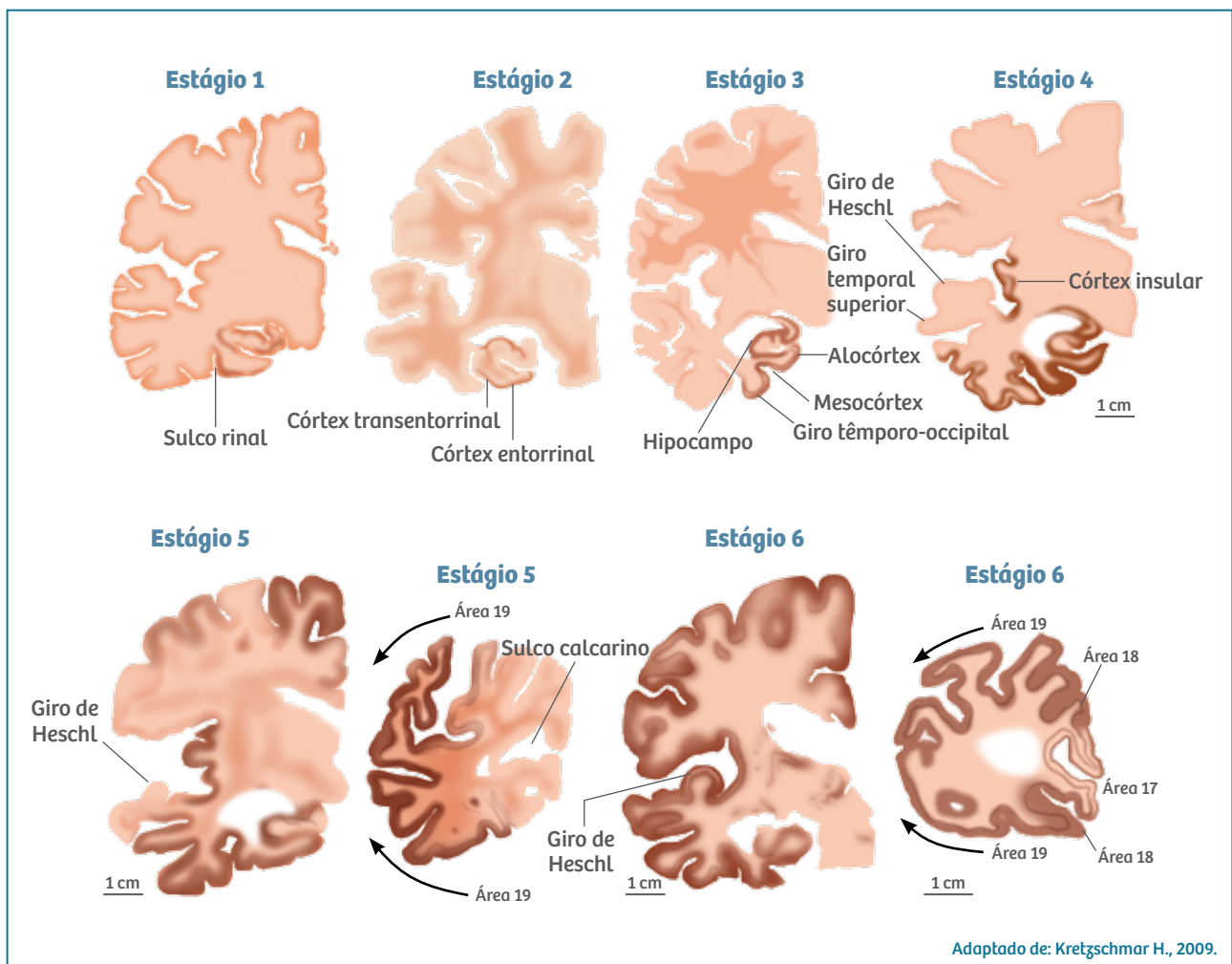


Figura 1. Estágios de Braak (I a VI) na DA (variante clássica).

Nos estágios de Braak (Figura 1), os emaranhados neurofibrilares iniciam-se envolvendo o córtex entorrinal (estágios I e II), progredindo para os hipocampus (III) e a ínsula (IV), para, finalmente, envolverem o neocórtex de forma inicial (V) ou avançada (VI)⁶.

Apesar de se entender muito acerca da etiopatogenia da DA, existem múltiplos mecanismos que interagem entre si, frequentemente, de modo não linear. Não obstante, duas são as principais “teorias” etiopatogênicas da doença, a saber: teorias do acúmulo das proteínas disconformacionais beta-amiloide e tau hiperfosforilada⁷.

A teoria amiloide, dominante, tem como principal suporte o fato de que mutações patogênicas no gene da proteína precursora de beta-amiloide (APP), associadas às formas familiares da DA – com herança autossômico-dominante –, inexoravelmente, levam à DA pelo acúmulo de beta-amiloide no cérebro⁷.

Por sua vez, a teoria tau tem como argumentos a favor as reiteradas observações neuropatológicas e, mais recentemente – a partir de PET-tau *versus* PET-amiloide –, o fato de que o grau de severidade das alterações cognitivas correlaciona-se melhor com a gravidade da patologia tau do que beta-amiloide. Um possível ponto de conciliação entre as duas teorias seria que, em termos de plausibilidade e constatação neuropatológica, a proteína beta-amiloide, especialmente sua forma oligomérica, é necessária, mas não suficiente para causar hiperfosforilação tau e consequente apoptose. Com efeito, neurônios de modelos transgênicos de camundongos hiperexpressando a proteína beta-amiloide – mas geneticamente modificados para não expressar a proteína p-tau – não desenvolvem neurodegeneração^{7,8}.

Em toda a cadeia etiopatogênica da doença, há importante evidência de mediação inflamatória, inclusive glutamatergica, tanto como causa quanto consequência de ambas as proteínas anteriormente citadas⁹.

Glutamato, neurotoxicidade e doença de Alzheimer

O glutamato é um neurotransmissor com papel crítico na consolidação da memória em nível hipocampal, induzindo a potenciação de longa duração (*long-term potentiation* [LTP]). Não obstante, níveis persistentemente elevados de glutamato estão associados à neurotoxicidade. De fato, o sistema glutamatérgico, particularmente o subtipo E-NMDARs do aspartato, possui um papel crítico na mediação excitotóxica mediada tanto pela beta-amiloide quanto pela proteína p-tau⁸.

Os oligômeros de beta-amiloide estimulam a liberação de glutamato a partir dos neurônios e astrócitos, resultando em níveis anormalmente elevados dessa proteína, consequente ativação E-NMDARs, hiperfosforilação tau, excessivo influxo celular de cálcio e indução apoptótica via caspase 3. Antagonistas NMDARs como a memantina, única molécula do tipo aprovada para uso em humanos, previnem esse processo em nível celular. Com efeito, a memantina tem uma afinidade antagonística especial pelo receptor E-NMDARs, ao mesmo tempo que preserva as funções fisiológicas do glutamato, incluindo a indução de LTP e a consolidação da memória, ou seja, o tratamento com memantina reduz a hiperfosforilação da proteína tau e reduz a excitotoxicidade, ao mesmo tempo que estimula a LTP e a consolidação da memória⁸ (Figura 2).

Beta-amiloide aumenta a liberação pré-sináptica de beta-amiloide; beta-amiloide estimula a liberação de cálcio pelos astrócitos via ativação de receptores nicotínicos alfa-7; beta-amiloide diminui a *clearance* de glutamato na fenda sináptica, aumentando sua excitotoxicidade; ativação prolongada do receptor NMDARs, causando *downregulation* dos receptores NMDA e depressão sináptica; excesso de atividade glutamatérgica causando hiperfosforilação tau e morte celular⁸.

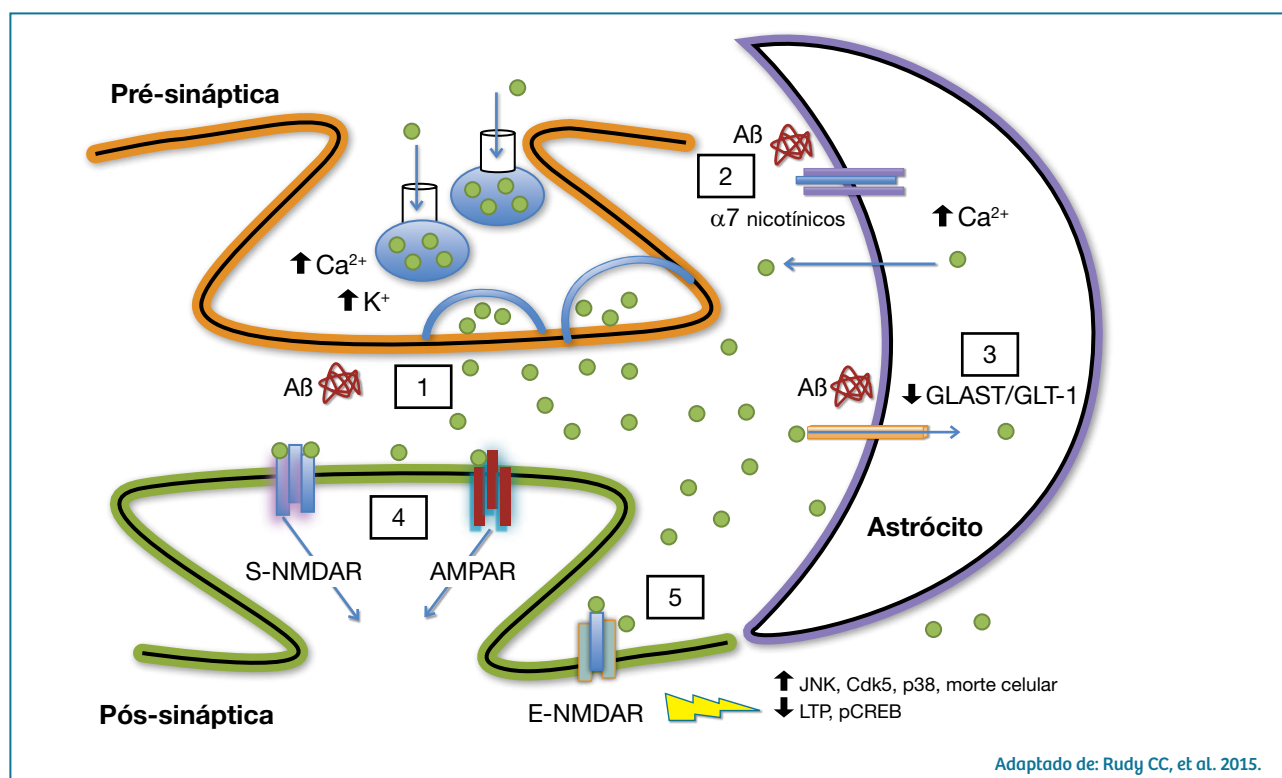


Figura 2. Estímulo beta-amiloide sobre o influxo extracelular de glutamato e resultante neurotoxicidade.

Panorama

Atualmente, existem apenas três modalidades terapêuticas para a DA, a saber: anticolinesterásicos, como donepezila, rivastigmina e galantamina; memantina, única molécula antagonista NMDA aprovada para uso em humanos; alguma evidência para o uso da vitamina E como neuroprotetora na DA¹.

Diante de quase duas décadas de falhas de moléculas anti-amiloide e tau como potenciais modificadoras da história natural da DA, convém atentar tanto para a vasta literatura médica em termos de tratamento sintomático para a DA (memantina e anticolinesterásicos) quanto para o potencial efeito – nunca testado por tempo suficiente – da memantina como neuroprotetora na DA¹¹.

A maioria dos estudos descritos com memantina foi conduzida em pacientes nas fases moderada e avançada da doença, de acordo com a classificação da Clinical Dementia Rating Scale (CDR)¹. A versão da escala CDR para o português brasileiro, bem como instruções para seu uso, pode ser acessada no seguinte *link*: <http://knightadrc.wustl.edu/cdr/PDFs/Translations/Portuguese%20Brazil.pdf>

ARTIGOS COMENTADOS

Nenhuma atualização é válida sem que se conheçam bem os estudos clássicos.



Original Article

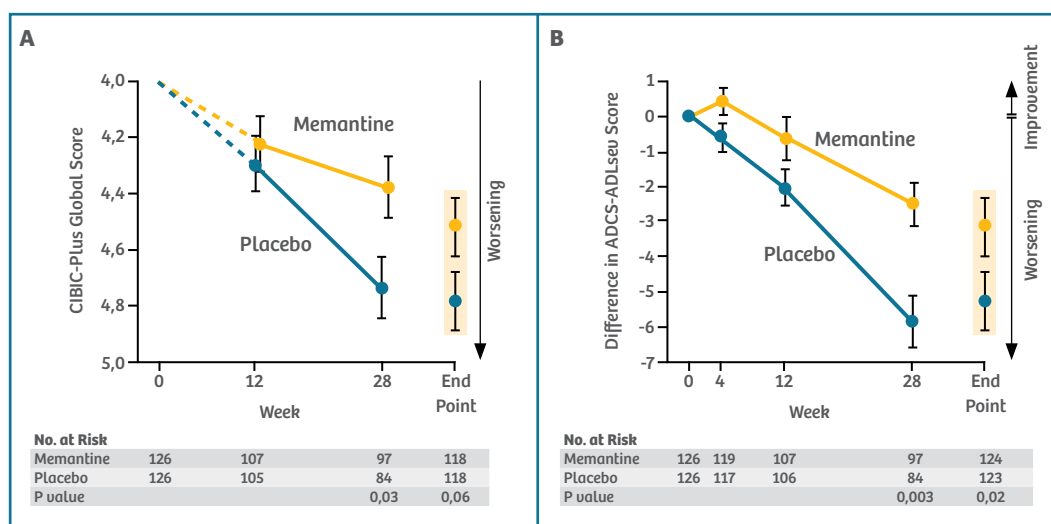
N Engl J Med. 2003 Apr 3;348:1333-41

Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease

Barry Reisberg, M.D., Rachelle Doody, M.D., Ph.D., Albrecht Stöfpler, M.D., Frederick Schmitt, Ph.D., Steven Ferris, Ph.D., and Hans Jörg Möbius, M.D., Ph.D., for the Memantine Study Group*

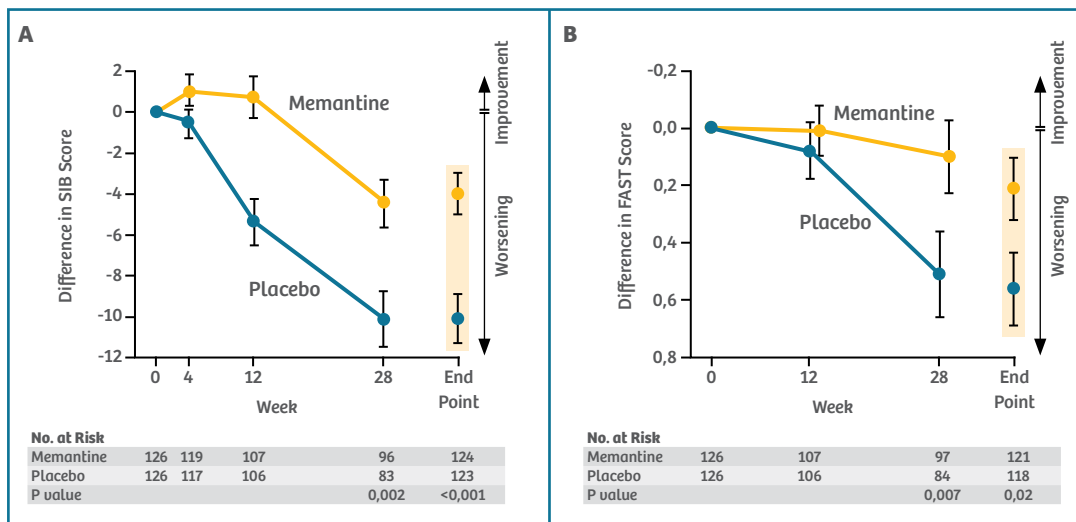
O estudo clássico

O primeiro grande estudo acerca do uso da memantina na DA foi publicado em *The New England Journal of Medicine* em 2003¹². Nesse estudo multicêntrico norte-americano controlado por placebo, 252 indivíduos foram randomizados e seguidos por 28 semanas. Ao fim dele, pessoas em uso de memantina 10 mg, de 12 em 12 horas, possuíam um desempenho clinicamente superior em quatro escalas, a saber: Escala de Impressão Clínica CIBIC-*plus* (Clinician Interview Based Impression of Change plus Caregiver Input); Escala de Atividades de Vida Diária (AVDs) na DA (ADCS-ADL); Severe Impairment Battery (SIB); Escala de Avaliação Funcional FAST ($p < 0,06$ para todas as escalas). Ademais, menos pessoas (29) descontinuaram no grupo memantina, quando comparado com o grupo placebo (42), tendo sido menos comum agitação (23) no grupo memantina do que no grupo placebo (40)¹² (Figuras 3 e 4).



$p < 0,06$ para todas as escalas.

Figura 3. Escores médios a cada tempo especificado. Os pontos indicam as médias e as barras, o desvio-padrão. A figura A ilustra a Escala de Impressão Clínica CIBIC-*plus* (Clinician Interview Based Impression of Change plus Caregiver Input) e a figura B mostra a Escala de AVDs na DA (ADCS-ADL).



p < 0,03 para ambas as escalas.

Figura 4. Escores médios a cada tempo especificado. Os pontos indicam as médias e as barras, o desvio-padrão. A figura A ilustra a escala SIB e a figura B mostra a Escala de Avaliação Funcional FAST.



Original Research

Expert Opin Pharmacother. 2014 May;15(7):913-25

Efficacy and safety of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan

Nakamura Y, Kitamura S, Homma A, Shiosakai K, Matsui D

Efeito da memantina nos diferentes domínios cognitivos

Em uma análise combinada (*pooled analysis*) de dois estudos japoneses aleatórios, 633 indivíduos foram avaliados após 24 semanas de seguimento¹³. Ao final do seguimento, as pessoas que utilizaram memantina 10 mg, de 12 em 12 horas, obtiveram *performance* cognitiva superior nas escalas SIB e CIBIC-*plus* (p < 0,05 para ambas). Ademais, indivíduos que estavam recebendo memantina obtiveram *performance* superior nos seguintes domínios cognitivos: atenção, linguagem, práxis e função visuoespacial (Figuras 5 e 6)¹³.

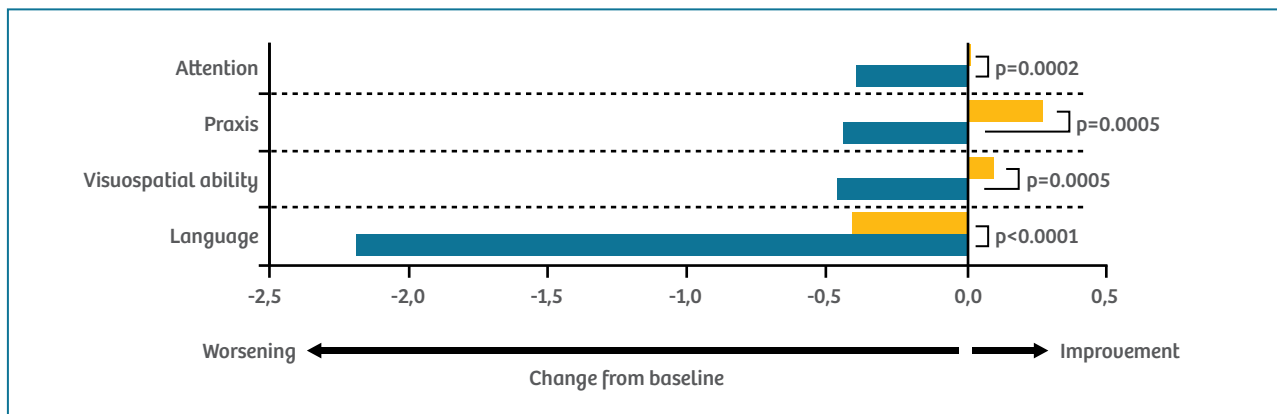


Figura 5. Diferenças nas *performances* de diversos domínios cognitivos na Escala SIB entre o grupo utilizando memantina e o grupo placebo.



Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies

Mecocci P, Bladström A, Stender K

Em um outro estudo *post hoc*, avaliou-se o resultado combinado de seis estudos multicêntricos, duplo-cegos e controlados por placebo que analisaram o efeito da memantina sobre diferentes domínios cognitivos das escalas ADAS-cog e SIB em pacientes com DA nas fases moderada a avançada¹⁴. Ao fim dos seis meses de seguimento, os pacientes do grupo memantina obtiveram uma *performance* significativamente superior à do grupo placebo em ambas as escalas avaliadas.

Mais especificamente, a escala SIB evidenciou uma diferença significativa entre os grupos a favor da memantina em termos dos seguintes domínios cognitivos: memória, orientação, linguagem, práxis e (%) função visuoespacial ($P < 0,05$ para todos os domínios). Já a escala ADAS-cog evidenciou benefícios no grupo memantina para compreensão, realização adequada dos comandos, orientação, práxis ideacional e lembrança da instrução dos testes. O estudo concluiu que o grupo memantina não apenas foi superior ao placebo em termos de *performance* cognitiva global, mas também em diversos domínios cognitivos específicos¹⁴.

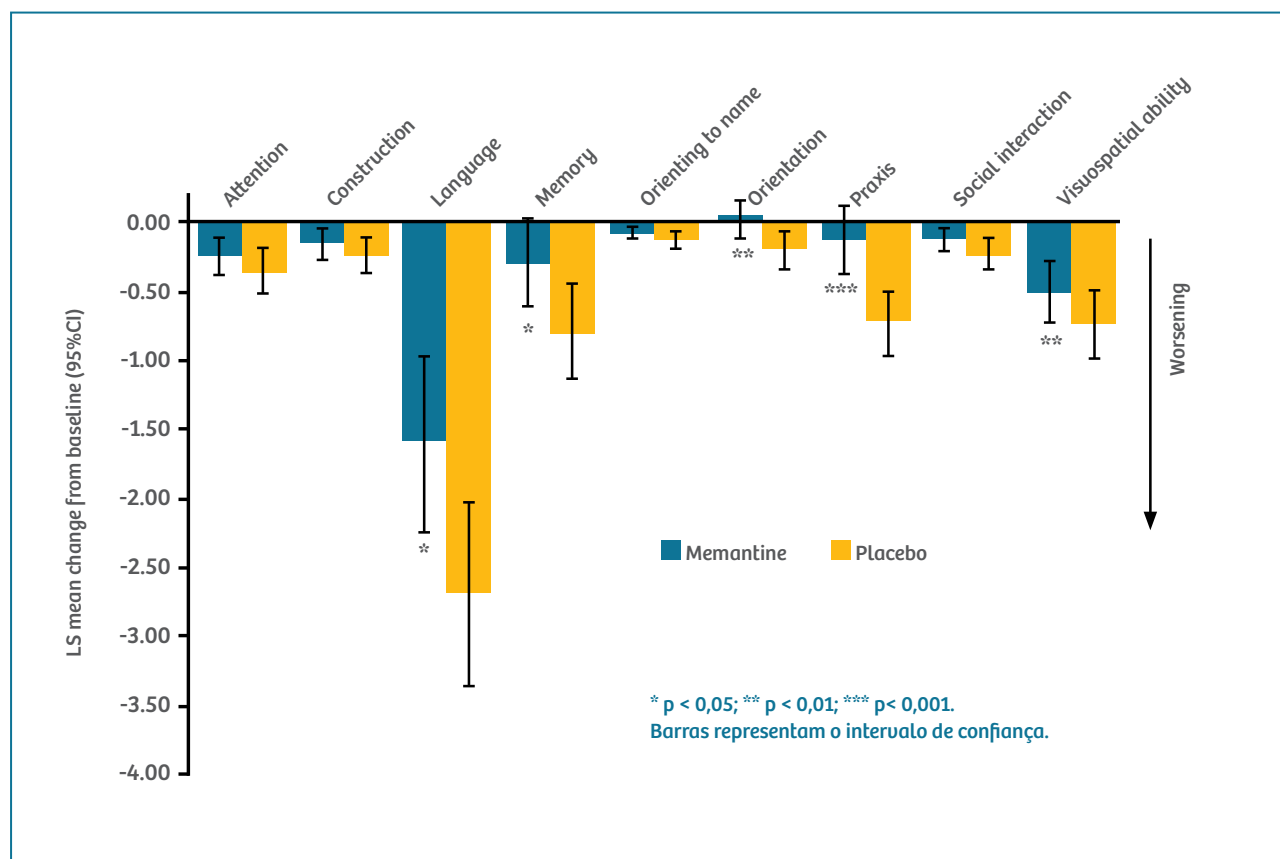


Figura 6. Mudanças a partir do tempo zero nas subescalas da SIB em pacientes com DAs moderada e avançada. Os dados representam a média das mudanças do tempo zero ao fim do estudo (semanas 24 a 28 semanas).



Memantine monotherapy for Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis

Matsunaga S, Kishi T, Iwata N

Uma metanálise de nove estudos

Em 2015, uma metanálise conduzida por três autores japoneses selecionou nove estudos, incluindo um total de 2.433 indivíduos¹⁵. A duração média deles foi de 31 semanas. Os autores padronizaram os escores (*standardized mean difference* [SMD]) de modo a possibilitar a comparação da magnitude do efeito. Memantina significativamente melhorou a função cognitiva (SMD = - 0,27), diminuiu os sintomas comportamentais (SMD = - 0,12), melhorou a *performance* nas atividades de vida diária (SMD = - 0,09) e na Escala de Avaliação da Função Global (SMD = - 0,18) quando comparada com placebo (P ≤ 0,05 para todas as análises)¹⁵ (Tabelas 1 a 4).

Tabela 1. Médias padronizadas das diferenças em *performance* nas escalas cognitivas utilizadas nos nove diferentes estudos. Valores negativos favorecem a memantina em comparação com o placebo

Study or subgroup	Memantine			Placebo			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Bakchine 2007	-1.69	7.23	311	-1.03	6.64	151	14.7%	-0.09 (-0.29, 0.10)	
Howard 2012	-4.1	3.64	51	-2.8	3.75	54	7.1%	-0.35 (-0.73, 0.04)	
Kitamura 2011 (MEM 10 mg)	2.41	8.89	107	3.42	9.84	107	11.1%	-0.11 (-0.38, 0.16)	
Kitamura 2011 (MEM 20 mg)	-0.1	6.54	100	3.42	9.84	107	10.8%	-0.42 (-0.69, -0.14)	
Nakamura 2011	0.42	9.87	218	4.87	11.66	206	14.8%	-0.41 (-0.60, -0.22)	
Peskind 2006	-0.8	7.82	195	1.1	7.88	198	14.4%	-0.24 (-0.44, -0.04)	
Reisbeg 2003	4	11.34	124	10.1	13.5	123	11.7%	-0.49 (-0.74, -0.23)	
Van Dyck 2007	2	13.04	170	2.5	12.85	165	13.6%	-0.04 (-0.25, 0.18)	
Wang 2013	0	7.2	11	5.6	5.9	11	1.8%	-0.82 (-1.70, 0.06)	
Total (95% CI)			1287			1122	100.0%	-0.27 (-0.39, -0.14)	

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 16.71, df = 8 (P = 0.03); I² = 52%
Test for overall effect: Z = 4.25 (P < 0.0001)

P < 0,0001 para o tamanho final do efeito (N = 2.409).

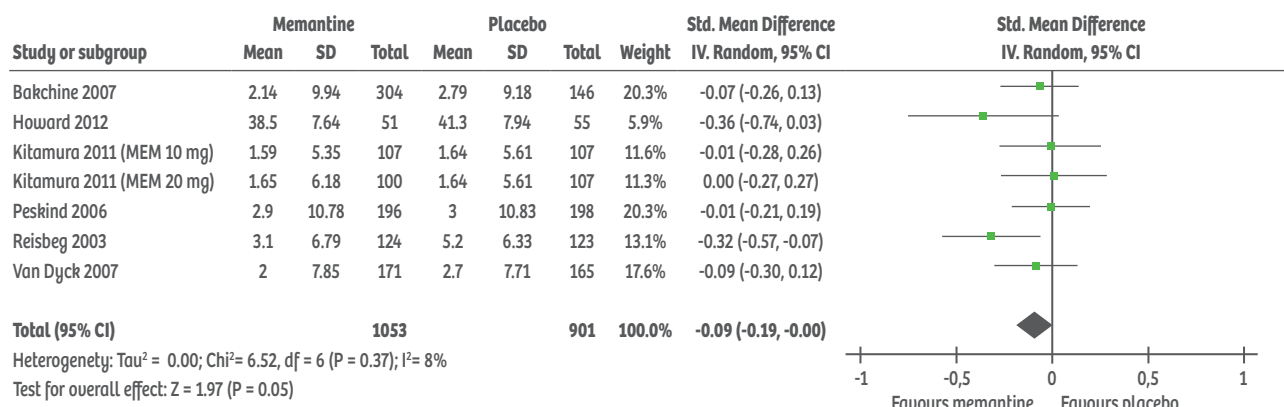
Tabela 2. Médias padronizadas das diferenças em *performance* nas escalas comportamentais utilizadas nos nove diferentes estudos. Valores negativos favorecem a memantina em comparação com o placebo

Study or subgroup	Memantine			Placebo			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Bakchine 2007	-0.85	10.81	304	-1.95	9.91	146	15.7%	0.10 (-0.09, 0.30)	
Howard 2012	21.9	17.14	51	28.1	17.27	54	5.8%	-0.36 (-0.74, 0.03)	
Kitamura 2011 (MEM 10 mg)	-0.24	8.89	107	-0.38	9.92	107	10.4%	0.01 (-0.25, 0.28)	
Kitamura 2011 (MEM 20 mg)	-1.73	8.9	100	-0.38	9.92	107	10.1%	-0.14 (-0.42, 0.13)	
Nakamura 2011	-0.25	4.22	217	0.91	5.08	208	16.3%	-0.25 (-0.44, -0.06)	
Peskind 2006	-1.4	16.58	191	2.1	16.82	190	15.3%	-0.21 (-0.41, -0.01)	
Reisbeg 2003	0.5	15.76	120	3.8	16.06	119	11.2%	-0.21 (-0.46, 0.05)	
Van Dyck 2007	1	16.5	161	1.1	17.37	154	13.6%	-0.01 (-0.23, 0.22)	
Wang 2013	5	10	11	6	11.5	11	1.4%	-0.09 (-0.93, 0.75)	
Total (95% CI)			1262			1096	100.0%	-0.12 (-0.22, -0.01)	

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 11.35, df = 8 (P = 0.18); I² = 30%
Test for overall effect: Z = 2.24 (P = 0.03)

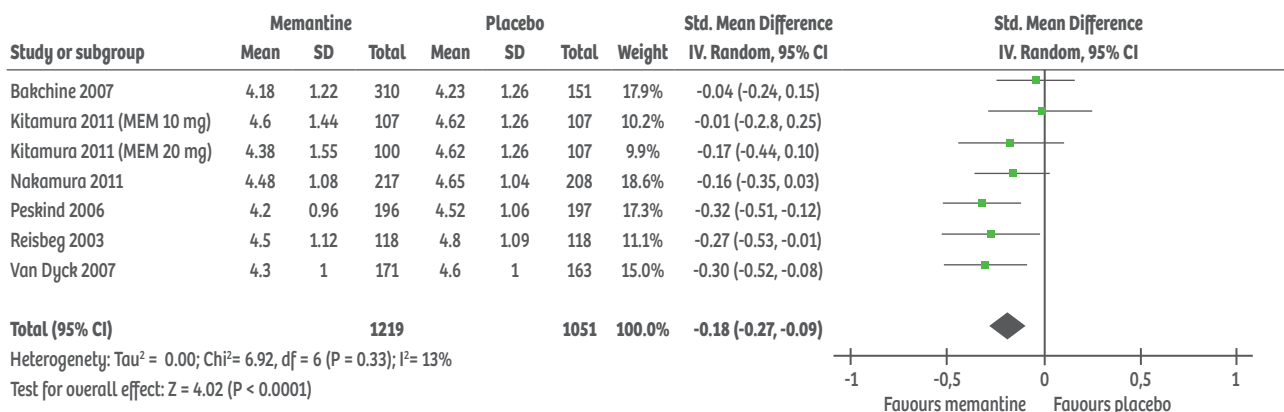
P = 0,03 para o tamanho final do efeito (N = 2.358).

Tabela 3. Médias padronizadas das diferenças em *performance* nas Escalas de AVDs utilizadas em sete diferentes estudos. Valores negativos favorecem a memantina em comparação com o placebo



P = 0,05 para o tamanho final do efeito (N = 1954).

Tabela 4. Médias padronizadas das diferenças em *performance* nas Escalas de Avaliação da Função Global (CIBIC-*plus*) utilizadas em sete diferentes estudos. Valores negativos favorecem a memantina em comparação com o placebo



P < 0,0001 para o tamanho final do efeito (N = 2.270).



Original Article

N Engl J Med. 2012 Mar 8;366(10):893-903

Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease

Howard R, McShane R, Lindsay J, et al.

Associação de memantina e donepezila (ou outros anticolinesterásicos, no segundo artigo)

Nesse estudo multicêntrico britânico, entre 73 e 76 indivíduos foram randomizados para cada um dos quatro grupos, a saber: memantina e donepezila intervenção; memantina intervenção e donepezila placebo; donepezila interven-

ção e memantina placebo; memantina e donepezila placebos¹⁶. Ao final de 52 semanas, os três grupos que estavam recebendo qualquer um dos medicamentos obtiveram uma *performance* superior tanto no escore do Miniexame do Estado Mental (SMMSE) quanto no da Escala de Atividades da Vida Diária de Bristol (BADLS), quando comparados ao grupo que estava recebendo ambos os placebos ($P < 0,05$). Houve tendência à superioridade da associação de memantina e donepezila quando comparada aos demais grupos. Ademais, indivíduos que estavam recebendo memantina obtiveram menores escores (média de quatro pontos a menos; $P = 0,002$) na Escala de Inventário Neuropsiquiátrico (NPI). As doses utilizadas foram memantina 10 mg, de 12 em 12 horas, e donepezila 10 mg/dia¹⁶ (Figura 7).

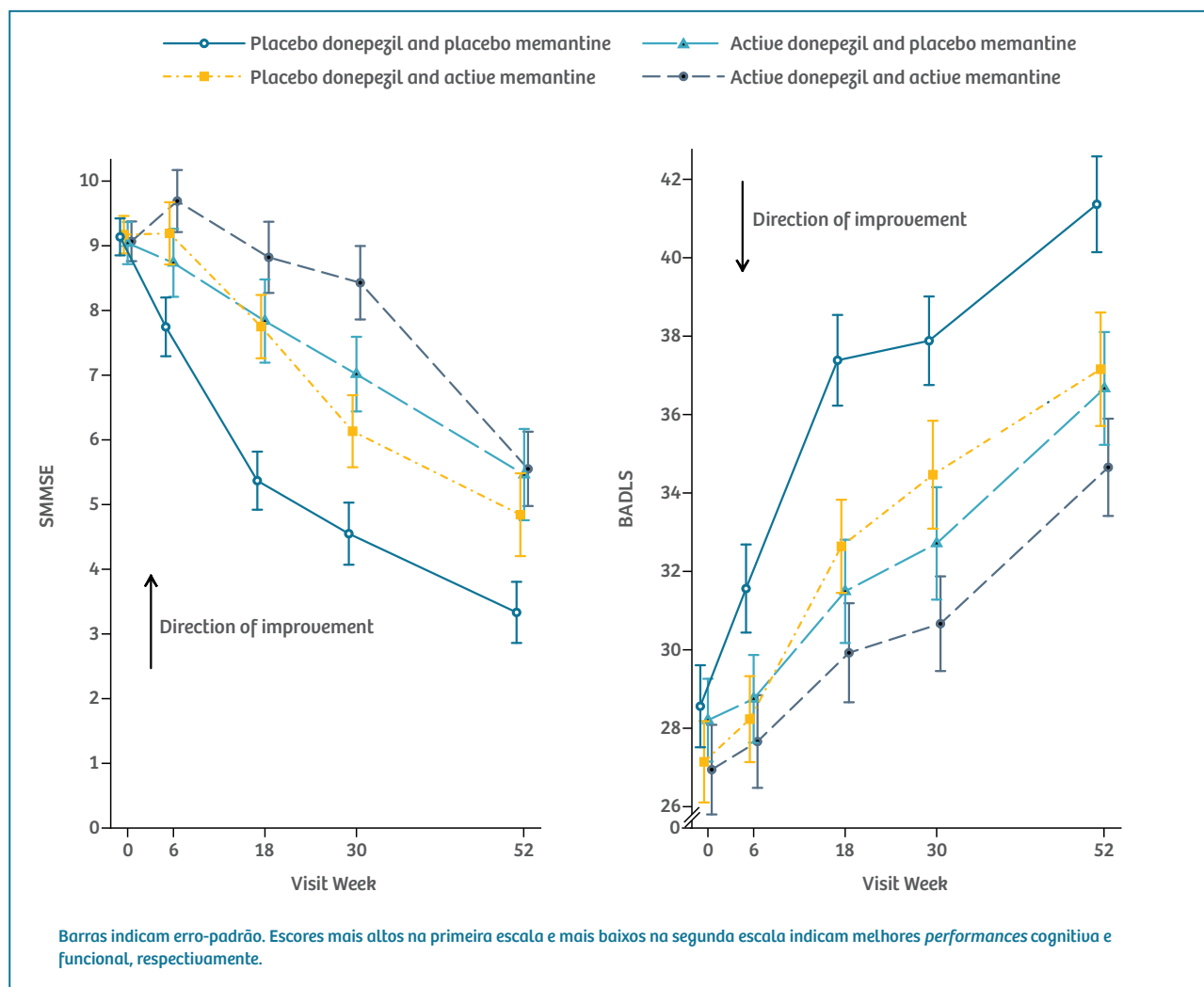


Figura 7. Escores médios padronizados do SMMSE 0-30 e da BADLS 0-60.



Int J Neuropsychopharmacol. 2015 Mar;18(5): pyu115

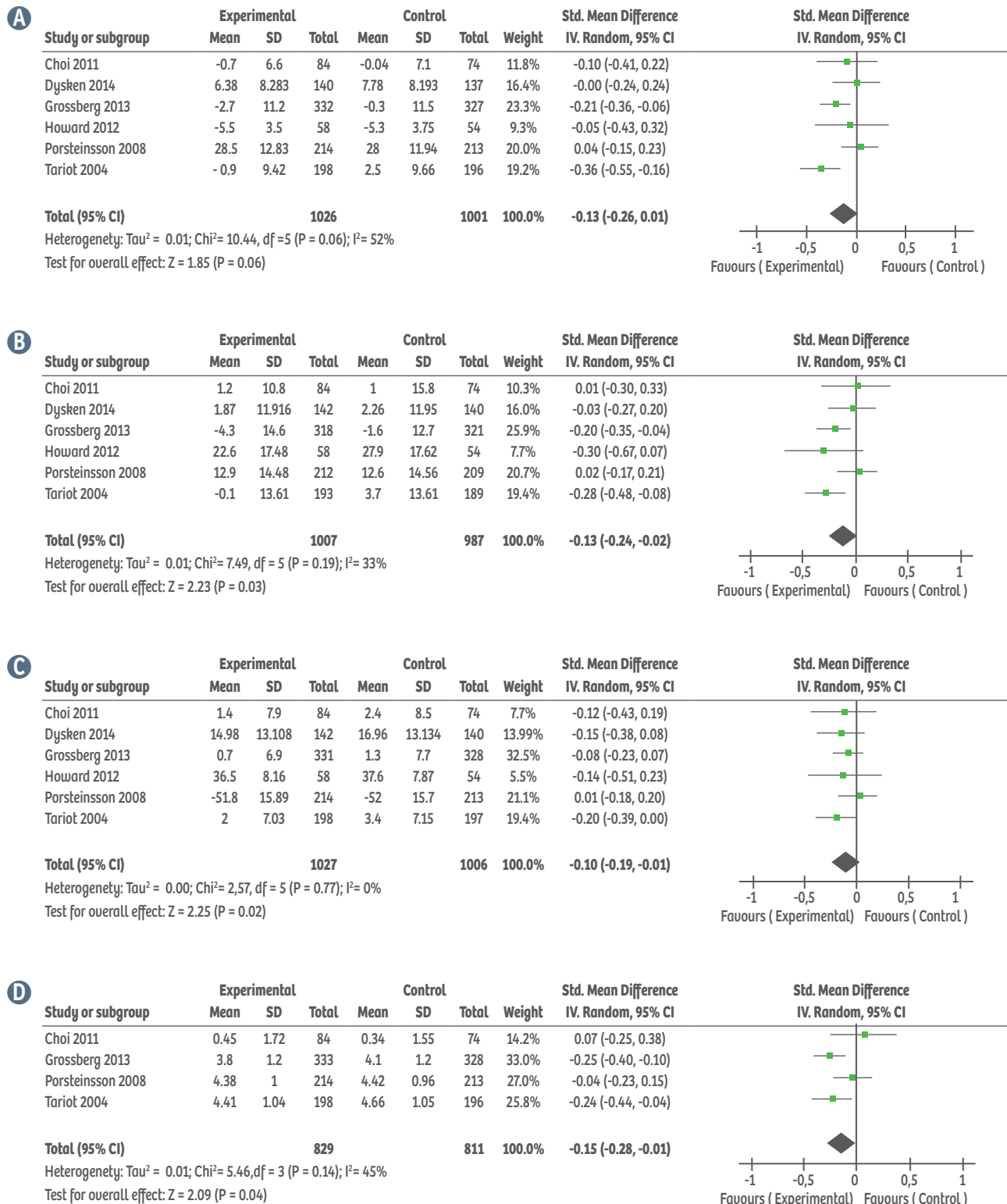
Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis

Matsunaga S, Kishi T, Iwata N

Um estudo de metanálise publicado em 2015 selecionou sete estudos que analisaram o efeito da combinação entre memantina e um anticolinesterásico¹⁷. A duração média dos estudos foi de 27 semanas. Um total de 2.182 indivíduos foi avaliado nessa metanálise. Indivíduos que utilizavam ambos os fármacos obtiveram uma *performance*

significativamente melhor nas quatro variáveis estudadas, a saber: Escala de Avaliação Global (CIBIC-*plus*) (escore Z = - 0,15), Escala Comportamental NPI (escore Z = - 0,13), Escalas de AVDs (escore Z = - 0,10), Escala Cognitiva ADAS-cog (escore Z = - 0,13), com P inferior ou igual a 0,06 para todas as variáveis¹⁷ (Tabela 5).

Tabela 5. Médias padronizadas das diferenças em *performance* nas escalas: **A)** Cognitiva ADAS-cog (seis estudos; N = 2.027); **B)** Comportamental NPI (seis estudos; N = 1.994); **C)** Atividades de Vida Diária (seis estudos; N = 2.033); **D)** Avaliação Global CIBIC-*plus* (quatro estudos; 1.640)



Memantina: a molécula

O cloridrato de memantina é um antagonista N-metil-D-aspartato (NMDA) de baixa a moderada afinidade. Como mencionado no subitem Glutamato, neurotoxicidade e doença de Alzheimer, a memantina bloqueia os efeitos dos níveis persistentemente elevados de glutamato, os quais podem levar à disfunção neuronal.

Farmacocinética

Memantina é completamente absorvida por via oral, sendo a biodisponibilidade de quase 100%¹⁸.

O tempo para atingir o pico sérico varia de três a oito horas após dose de 10 mg. A absorção da memantina não é significativamente modificada por diferentes alimentos. Sua meia-vida é de aproximadamente 60 a 80 horas, motivo pelo qual ingestão única diária é suficiente para manter o estado de equilíbrio. Aproximadamente 45% da memantina sérica liga-se a proteínas plasmáticas. A memantina atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e, por ser uma molécula lipofílica, atinge maiores concentrações no cérebro do que no soro.

Sua principal via de eliminação é renal, com 85% das suas moléculas sendo eliminadas de modo intacto pelo rim. Por esse motivo, possui poucas interações medicamentosas com fármacos de metabolismo hepático (citocromo p-450)¹⁹.

A dose usual é de 10 mg, de 12 em 12 horas. Deve-se administrar meio comprimido à noite, durante sete dias, seguido de meio comprimido, de 12 em 12 horas, por mais uma semana; meio comprimido pela manhã e um comprimido à noite, por mais uma semana e, finalmente, um comprimido, de 12 em 12 horas. Indivíduos que, porventura, não tolerarem a dose de 10 mg, de 12 em 12 horas, devem permanecer mais tempo com a dose que tolerarem, com aumentos graduais. Dependendo do peso do paciente (ex.: menos de 50 kg), doses de 10 mg/dia já podem ser efetivas¹⁹ (Tabela 6).

Tabela 6. Modo de iniciar o tratamento com memantina

Memantina 10 mg (comprimidos)		
Semana	Manhã	Noite
1	-----	Meio comprimido
2	Meio comprimido	Meio comprimido
3	Meio comprimido	Um comprimido
4	Um comprimido	Um comprimido

Ajustes de dose são necessários apenas para pacientes com insuficiência renal, devendo a dose ser reduzida entre 25% e 50%, dependendo da gravidade daquela. A idade em si não constitui um fator independente para ajuste de dose da memantina¹⁹.

Em geral, memantina é um medicamento bem tolerado. Mesmo seu principal efeito colateral, tontura, ocorre em apenas 4,7% dos pacientes, comparado com 1,5% dos controles¹¹. Sonolência (2,9%) também é ligeiramente mais comum em pacientes que a estejam recebendo do que no grupo placebo (1,2%)¹⁹. Ambos efeitos colaterais podem ser minimizados, seguindo-se o incremento posológico recomendado anteriormente.

Vie® (cloridrato de memantina) 10 mg

Informações técnicas sobre estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa

Equivalência farmacêutica	Medicamento que, em comparação ao de referência, apresenta quantidades idênticas de princípio ativo, forma farmacêutica, obedece os mesmos padrões de qualidade, especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira, administração pela mesma via e, não necessariamente, mesmos excipientes.
Equivalentes terapêuticos	São medicamentos que contêm o mesmo composto terapêuticamente ativo, devendo, portanto, produzir o mesmo efeito terapêutico e a mesma potencialidade de efeitos adversos. Devem ser seguros, eficazes e bioequivalentes.
Bioequivalência	É o estudo de biodisponibilidade comparativa entre dois ou mais medicamentos administrados em uma mesma via extravascular. Avalia os parâmetros relacionados à absorção do fármaco, a partir da forma farmacêutica administrada, contendo a mesma dosagem e mesmo desenho experimental.

Para se chegar a uma conclusão sobre a equivalência de biodisponibilidade entre os tratamentos, emprega-se a regra dos intervalos construídos para a razão das médias geométricas dos parâmetros farmacocinéticos $C_{máx}$ e $ASC_{(0-t)}$ com 90% de confiança, devendo estar todos compreendidos entre 80% e 125%. Esses estudos são parte do processo de registro de medicamentos, sendo obrigatória sua submissão quando da solicitação de registro para medicamentos genéricos, similares e, em alguns casos, novos¹⁹.

O estudo do produto Vie® (cloridrato de memantina) 10 mg foi disponibilizado à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), de forma que sua bioequivalência foi devidamente analisada, comprovada e aprovada por tal órgão no momento do registro do medicamento. Como a disponibilização do estudo foi feita exclusivamente à Agência Reguladora para fins de registro, este documento tem o objetivo de trazer informações técnicas quanto a realização e resultados do estudo, baseando-se nos relatórios técnicos utilizados para seu registro.

Os estudos de bioequivalência são divididos em etapas, que podem ser conduzidas em centros distintos. Para Vie®, o centro escolhido para as etapas clínica e estatística foi o Instituto de Ciências Farmacêuticas (ICF), em Goiânia, Brasil, e para a etapa analítica, o ReD Labs, em Saronno, Itália, sendo tais centros de referência na condução de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa e devidamente certificados pela Anvisa (Figura 8).

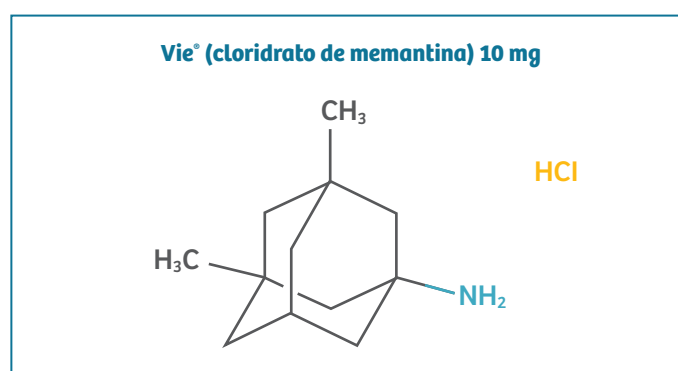


Figura 8. Molécula da memantina.

Para avaliar os parâmetros farmacocinéticos, foram selecionados 24 voluntários de ambos os sexos, com idade de 18 a 50 anos, com índice de massa corpórea compreendido na faixa de 18,5 a 25,0, podendo variar até 15% quanto ao limite superior (18,5 a 28,75). Não houve restrições quanto ao grupo étnico.

Todos os voluntários recrutados realizaram avaliação clínica e exames laboratoriais a fim de serem considerados saudáveis e elegíveis para participar do estudo, de acordo com todos os critérios de inclusão e exclusão descritos em um protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências Farmacêuticas (CEPICF).

O desenho utilizado para o estudo foi aberto, aleatório, prospectivo, com dois tratamentos (comparador e teste), dois períodos (1 e 2) e duas sequências cruzadas (AB e BA). Esse desenho é internacionalmente conhecido como *crossover 2 x 2*.

A etapa clínica do estudo, momento em que os voluntários ficam internados para receber medicamentos, ocorreu nos períodos 1 e 2, em 12 de outubro de 2011 e 9 de novembro de 2011, respectivamente. O período de intervalo entre as doses (*washout*) foi de 28 dias, conforme estabelecido no protocolo anteriormente aprovado e de acordo com o estabelecido na RE 1.170, de 2006 (Tabela 7).

Tabela 7. Medicamentos-teste e comparador utilizados no estudo

Medicamento-teste	Medicamento-referência
Vie® (cloridrato de memantina) 10 mg	Ebix™ (cloridrato de memantina) 10 mg
Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A	Lundbeck Brasil Ltda.
Comprimido revestido	Comprimido revestido
Lote: 1102714	Lote: 945369
Fabricação: 03/2011	Fabricação: 06/2009
Validade: 03/2013	Validade: 05/2013

Após a administração dos medicamentos, foram coletadas amostras de sangue com 10 ml cada uma, em (pré-dose) 0h30, 1 h, 2 h, 3 h, 3h30, 4 h, 4h30, 5 h, 5h30, 6 h, 6h30, 7 h, 8 h, 10 h, 12 h, 16 h, 24 h, 36 h, 48 h, 60 h e 72 h após administração dos medicamentos. Em razão da longa meia-vida plasmática da memantina e seguindo o preconizado pela RE 1.170, de 2006, o cronograma de coletas foi truncado em 72 horas.

Após o término da etapa clínica e o congelamento das amostras, estas foram transferidas da unidade clínica do centro de pesquisa do ICF para a etapa analítica no centro de pesquisa italiano R&D Labs, o qual é devidamente certificado pela Anvisa para realizar a etapa analítica de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade. O transporte das amostras foi feito de acordo com as normas de biossegurança e recomendações da Associação Internacional de Transporte Aéreo.

Durante a etapa analítica, as amostras foram analisadas por cromatografia líquida de ultraeficiência acoplada a espectrômetro de massas em Tandem, por meio de método analítico desenvolvido e validado de acordo com os requisitos da RDC 899, de 2003, e RDC 27, de 2012. Com todas as amostras analisadas, os dados obtidos de concentração plasmática *versus* tempo foram enviados ao centro do ICF para análise estatística.

A concentração plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x}$) foi obtida diretamente das curvas farmacocinéticas construídas com os dados de concentração plasmática, enquanto a área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo de 0 a 72 horas ($ASC_{0-72\ h}$) foi calculada aplicando-se a regra dos trapezoides. As curvas de concentrações plasmáticas *versus* o tempo do medicamento Vie® e seu comparador podem ser visualizados na figura 9. Pode-se observar que ambos são praticamente indistinguíveis.

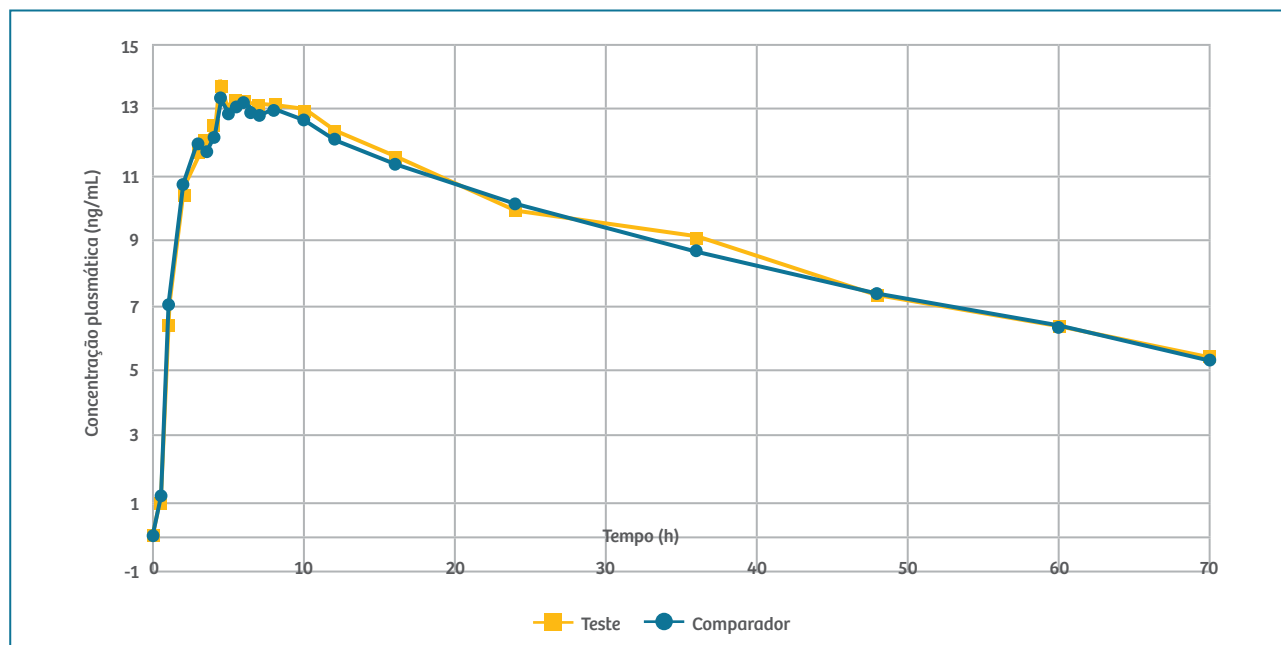


Figura 9. Curva média das concentrações plasmáticas dos medicamentos- comparador e teste.

A tabela 8 apresenta as razões e os respectivos intervalos de confiança de 90%, para a razão no intervalo de 80% a 125%. As razões foram de 100,76% para ASC_{0-t} e 101,54% para $C_{m\acute{a}x}$. Os intervalos de confiança de 90% foram 98,51% a 103,06% para ASC_{0-t} e 98,27% a 104,93% para $C_{m\acute{a}x}$.

Tabela 8. Resultados estatísticos finais do estudo

Parâmetro	Estimativas pontuais obtidas para a razão dos tratamentos (%)	Intervalos com 90% de confiança obtidos para a razão entre os tratamentos
$C_{m\acute{a}x}$	101,54	98,27% a 104,93%
ASC_{0-t}	100,76	98,51% a 103,06%

A comparação estatística de $C_{m\acute{a}x}$ e ASC_{0-t} indica claramente que não existe diferença significativa entre os medicamentos-teste e comparador. Os intervalos de confiança de 90% para a relação média (T/R) de $C_{m\acute{a}x}$ e AUC_{0-t} estão completamente dentro da faixa de aceitação da Anvisa (de 80% a 125%), portanto o produto testado pode ser considerado intercambiável ao comparador na prática médica. Os medicamentos Vie® (cloridrato de memantina) 10 mg e Ebix™ (cloridrato de memantina) 10 mg são considerados bioequivalentes.

Considerações finais

Diversos estudos e metanálises demonstraram a eficácia da memantina na dose de 10 mg, duas vezes ao dia, em pacientes com DA nas fases moderada a avançada da doença (CDR 2 ou 3). Há evidências de benefícios cognitivos em diversos domínios, incluindo memória, no controle de sintomas comportamentais, nas atividades de vida diária e melhora global na impressão do médico avaliador do cuidador principal (ambos cegos). Trata-se de um medicamento seguro, presente no mercado há mais de uma década, bem tolerado, de fácil administração e com custo não elevado.

Referências bibliográficas

1. Rorig-Cruz M. Síndromes demenciais e comprometimento cognitivo leve. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ER. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidência. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 682-703.
2. American Psychiatric Association. DSM-5: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
3. Mesulam MM (ed.). Principles of cognitive and behavioral neurology. New York: Oxford University Press, 2002. p. 316-31.
4. Burlá C, Camarano AA, Kanso S, et al. A perspective overview of dementia in Brazil: a demographic approach. Cien Saude Colet. 2013 Oct;18(10):2949-56.
5. Rigzi L, Rosset I, Rorig-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. Biomed Res Int. 2014;2014:908-15.
6. Kretzschmar H. Brain banking: opportunities, challenges and meaning for the future. Nat Rev Neurosci. 2009 Jan;10(1):70-8.
7. Bloom GS. Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. JAMA Neurol. 2014 Apr;71(4):505-8.
8. Rudy CC, Hunsberger HC, Weitzner DS, et al. The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology of Alzheimer's disease. Aging and Disease. 2015;6(2):131-48.
9. Kretzschmar H. Brain banking: opportunities, challenges and meaning for the future. Nat Rev Neurosci. 2009 Jan;10(1):70-8.
10. Rudy CC, Hunsberger HC, Weitzner DS, et al. The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology of Alzheimer's disease. Aging Dis. 2015;6(2):131-48.
11. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015 Apr 10;10(4):e0123289.
12. Wu HM, Tzeng NS, Qian L, et al. Novel neuroprotective mechanisms of memantine: increase in neurotrophic factor release from astroglia and anti-inflammation by preventing microglial activation. Neuropsychopharmacology. 2009 Sep;34(10):2344-57.
13. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al.; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2003 Apr 3;348(14):1333-41.
14. Nakamura Y, Kitamura S, Homma A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan. Expert Opin Pharmacother. 2014 May;15(7):913-25.
15. Mecocci P, Bladström A, Stender K. Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Int J Geriatr Psychiatry. 2009 May;24(5):532-8.
16. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015 Apr 10;10(4):e0123289.
17. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2012 Mar 8;366(10):893-903.
18. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2014 Dec 28;18(5).
19. Tan CC, Yu JT, Wang HF, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2014;41(2):615-31.
20. Rammes G, Danysz W, Parsons CG. Pharmacodynamics of memantine: an update. Curr Neuropharmacol. 2008 Mar;6(1):55-78.



Projeto editorial e gráfico: Casa Leitura Médica
Contato comercial: (11) 3151-2144
Distribuição de livros: (11) 3255-2851
Av. Brigadeiro Luís Antônio, 1.700, 11º andar
Bela Vista – São Paulo, SP - CEP 01318-002

Chegou a memantina
mais acessível do mercado¹

Para deixar o passado
sempre presente

Qualidade Aché para tratar a doença de
Alzheimer nas fases moderada e grave.^{2,3}

 **CUIDADOS
PELA VIDA**
Benefícios para uma vida melhor.

VIE
CLORIDRATO
DE MEMANTINA
Para viver e lembrar.



Referências bibliográficas: 1. Kairos Web Brasil. Disponível em: <<http://brasil.kairosweb.com>>. Acesso em: Agosto/17. 2. Bula do produto VIE: comprimidos revestidos. Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. 3. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE nº 921, de 4 de abril de 2017. Concede Certificação de Boas Práticas de Fabricação ao Aché. Diário Oficial da União, Brasília, DF, p. 37, 10 abril 2017.

VIE cloridrato de memantina 10 mg. Comprimidos revestidos. MEDICAMENTO SIMILAR, EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA: USO ORAL - USO ADULTO.
Indicações: Tratamento da Doença de Alzheimer moderada a grave. **Contraindicações:** Pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
Precauções e advertências: Precaução em pacientes com epilepsia, com antecedentes de episódios convulsivos ou fatores predisponentes para epilepsia. Monitorar pacientes com pH da urina aumentado. Pacientes com infarto do miocárdio recente, comprometimento cardíaco congestivo descompensado ou hipertensão não controlada devem ser supervisionados, pois os dados disponíveis são limitados nestas condições. Influência pequena ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. **Contém lactose. VIE é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. Gravidez e lactação:** Categoria de risco: B. A memantina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que seja absolutamente necessária. Mulheres que tomam memantina não devem amamentar. **Interações medicamentosas:** Efeitos da L-dopa, agonistas dopaminérgicos e anticolinérgicos poderão ser amplificados pelo tratamento concomitante com antagonistas NMDA. Os efeitos de barbitúricos e neurolépticos poderão ser reduzidos. A administração concomitante de memantina e agentes antiespasmódicos pode alterar os efeitos destes medicamentos. Evitar uso concomitante com amantadina, quetamina e o dextrometorfano. Possível risco da combinação da memantina com fenitoína. Cimetidina, ranitidina, procaína, quinidina, quinina e nicotina podem interagir com a memantina levando a um risco potencial de aumento dos seus níveis séricos. Redução dos níveis séricos da hidroclorotiazida quando administrada concomitantemente com a memantina. Monitorização rigorosa do tempo de protrombina ou da relação normalizada internacional em pacientes que estejam em uso simultâneo de anticoagulantes orais. Em estudos realizados não foi observada qualquer interação relevante à substância ativa da memantina com gliburida/metformina ou com donepezila e na farmacocinética da galantamina. A memantina não inibiu as CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavina contendo monoxigenase, epóxido hidrolase ou a sulfatação in vitro. Interação entre VIE e o álcool não é esperada, porém a combinação não é recomendada. **Reações adversas:** Comum: Hipersensibilidade ao medicamento, sonolência, tonturas, distúrbios de equilíbrio, hipertensão, dispneia, testes de função hepática elevados, constipação, cefaleia. Incomum: Infecções fúngicas, confusão, alucinações, alterações na marcha, falência cardíaca, trombose venosa/tromboembolia, vômitos, fadiga. Muito raro: Convulsões. Desconhecido: Reações psicóticas, hepatite, pancreatite. Em experiência pós-comercialização depressão, pensamentos suicidas e suicídio foram notificados. **Posologia:** Via oral, preferencialmente com água, todos os dias, à mesma hora do dia, com ou sem alimentos. O comprimido não deve ser mastigado, mas pode ser partido. Iniciar titulação de dose com 5 mg (meio comprimido, 1x/dia) durante a primeira semana. Na segunda semana, 10 mg (um comprimido, 1x/dia) e na terceira semana 15 mg (um comprimido e meio, 1x/dia). A partir da quarta semana, pode ser continuado com a dose de manutenção recomendada de 20 mg (um comprimido, 2x/dia). A dose máxima diária é de 20 mg/dia. Idosos (> 65 anos): Recomenda-se 20 mg/dia, tal como descrito anteriormente. Este medicamento não é recomendado para crianças e adolescentes menores de 18 anos. Em pacientes com a função renal ligeiramente alterada não é necessário ajuste de dose. Em pacientes com comprometimento renal a dose deverá ser 10 mg/dia. Se bem tolerada após pelo menos 7 dias de tratamento, a dose poderá ser aumentada até 20 mg/dia de acordo com o esquema de titulação padrão. Em pacientes com comprometimento renal grave a dose deverá ser de 10 mg/dia. Em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado não há necessidade de ajuste de dose. Não é recomendado uso em pacientes com comprometimento hepático grave. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** MS - 1.0573.0502 - Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138. MB 02 - SAP 4604900.

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
Interações Medicamentosas: Evitar uso concomitante com amantadina, quetamina e o dextrometorfano.

VIE é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.



Material técnico científico de veiculação exclusiva a profissionais de saúde habilitados à prescrição e/ou dispensação de medicamentos.

7021284 - Impresso em Agosto/17

aché
mais vida para você