

I. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

NOMBRE	DINIVE® 10 mg Tabletas Recubiertas
PRINCIPIO ACTIVO	Memantina Clorhidrato 10 mg
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2015M-0016127
EXPEDIENTE	20086909

CÓDIGO CUM		PRESENTACIÓN COMERCIAL
20086909	01	Caja de cartón por 14 tabletas recubiertas en 1 blíster de ALUMINIO - PVC/PCTFE/PVC por 14 tabletas recubiertas cada uno.
20086909	02	Caja de cartón por 28 tabletas recubiertas en 2 blíster de ALUMINIO - PVC/PCTFE/PVC por 14 tabletas recubiertas cada uno.
20086909	03	Muestra Médica: Caja de cartón por 14 tabletas recubiertas en un blíster ALUMINIO - PVC/PCTFE/PVC de 14 tabletas recubiertas
20086909	04	Uso Institucional: Caja de cartón por 14 tabletas recubiertas en un blíster ALUMINIO - PVC/PCTFE/PVC de 14 tabletas recubiertas.
20086909	05	Uso Institucional: Caja de cartón por 28 tabletas recubiertas en un blíster ALUMINIO - PVC/PCTFE/PVC de 14 tabletas recubiertas cada uno.

CONDICIÓN DE VENTA	Con formula facultativa
VIDA ÚTIL	Tres (3) años a partir de la fecha de fabricación.
ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C en su envase y empaque original.

II. INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

FABRICANTE	Atlantic Pharma- Produções Farmacêuticas S.A.
DIRECCIÓN	Rua da tapada grande, nº 2 abrunheira 2710-089 Sintra Portugal
TELÉFONO/ WEB	http://www.tecnimede.com/
IMPORTADOR	Altadis Farmacéutica S.A.S.

III. COMPOSICIÓN

Cada tableta contiene Memantina Clorhidrato 10 mg.

IV. CLASIFICACIÓN ATC DEL PRODUCTO

ATC	SUSTANCIA QUÍMICA	SISTEMA ORGÁNICO	GRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO QUÍMICO
N06DX01	Memantina	Sistema nervioso	Psicoanalépticos	Fármacos anti-demenia	Otros fármacos antidemenia

V. RESUMEN FARMACOLÓGICO

FORMA FARMACÉUTICA Tabletas con recubrimiento.

VÍA ADMINISTRACIÓN Oral

INDICACIONES Adyuvante al tratamiento sintomático de pacientes con Enfermedad de Alzheimer de moderada a grave

CONTRAINDICACIONES Hipersensibilidad a la Memantina. Estados confusionales severos, insuficiencia renal o hepática severas. Embarazo y lactancia. Contraindicado con la administración simultanea de Amantadina

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia.

Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente las relacionadas con el sistema nervioso central [CNS]) pueden ser más frecuentes o intensas.

Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario pueden requerir una monitorización rigurosa del paciente. Entre estos

factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH urinario puede estar elevado en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género Proteus.

En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardiaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos en estos pacientes son limitados y los pacientes que presenten estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El tratamiento se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que monitorice regularmente la toma del fármaco por parte del paciente. Se debe realizar el diagnóstico siguiendo las directrices actuales. La tolerabilidad y la dosis de memantina se deben reevaluar de forma regular, preferiblemente dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto, el beneficio clínico de memantina y la tolerabilidad del paciente al tratamiento de deben reevaluar de forma regular de acuerdo a las directrices clínicas vigentes. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras el beneficio terapéutico sea favorable y el paciente tolere el tratamiento con memantina. La interrupción del tratamiento con memantina debería considerarse cuando ya no se evidencie su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

POSOLOGÍA

Adultos:

Escalado de dosis: La dosis máxima diaria es de 20 mg por día. Para el escalado de dosis hay disponibles otras dosis. Para reducir el riesgo de efectos adversos, esta dosis de mantenimiento debe alcanzarse mediante un escalado de dosis durante las 3 primeras semanas de tratamiento en el que se incremente 5 mg por semana de la siguiente forma:

Semana 1 (día 1-7): El paciente debe tomar la mitad de un comprimido recubierto con película de 10mg (5mg) al día durante 7 días.

Semana 2 (día 8-14): El paciente debe tomar un comprimido recubierto con película de 10 mg (10mg) al día durante 7 días.

Semana 3 (día 15-21): El paciente debe tomar un comprimido recubierto con película de 10 mg y medio (15mg) al día durante 7 días.

A partir de la semana 4: El paciente debe tomar dos comprimidos recubiertos con película de 10 mg (20mg) o un comprimido de 20 mg al día.

Dosis de mantenimiento: La dosis recomendada de mantenimiento es de 20mg al día.

Pacientes de edad avanzada: Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día (20 mg una vez al día), tal como se ha descrito anteriormente).

Niños y adolescentes: No se recomienda el uso de Memantina en niños menores de 18 años debido a una falta de datos de seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal: En pacientes con función renal levemente afectada (aclaramiento de creatinina de 50-80ml/min), no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-49ml/min), la dosis diaria debe ser de 10mg al día. Si se tolera bien después de, al menos 7 días de tratamiento, la dosis podría aumentarse hasta 20mg/día de acuerdo con el esquema de titulación estándar. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 5-29ml/min) la dosis diaria debe ser de 10 mg al día.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y Child-Pugh B) no es necesario ajustar la dosis. No existen datos disponibles sobre el uso de memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda la administración de Memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de la memantina, pueden producirse las siguientes interacciones:

- El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar con el tratamiento concomitante de antagonistas del NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolépticos. La administración concomitante de memantina y agentes antiespasmódicos, como el dantroleno o el baclofeno, puede modificar sus efectos y hacer necesario un ajuste de la dosis.

-Se debe evitar el uso concomitante de memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas del NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano. También hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.

-Otros principios activos, como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina, posiblemente también interaccionen con la memantina lo que conlleva un riesgo potencial de aumento de los niveles plasmáticos.

-Cuando se co-administra memantina junto con hidroclorotiazida (HCT) o con cualquier combinación con HCT existe la posibilidad de que se produzca una disminución en los niveles séricos de la HCT.

-En la experiencia post-comercialización, se ha informado de casos aislados de incremento del cociente internacional normalizado (INR), en pacientes tratados concomitantemente con warfarina. Aunque no se ha establecido relación causal, es aconsejable realizar una monitorización estrecha del tiempo de protrombina o INR, en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales.

En estudios farmacocinéticos (FC) a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sanos, no se han observado interacciones relevantes principio activo-principio activo entre memantina y gliburida/metformina o donepezilo.

En un ensayo clínico realizado en sujetos jóvenes sanos, no se han observado efectos relevantes de memantina sobre la farmacocinética de la galantamina.

Memantina no inhibió las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa o la sulfonación in vitro.

USO EN FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

No se dispone de datos clínicos sobre la utilización de memantina durante el embarazo. Estudios con animales indican un riesgo potencial de disminución del crecimiento intrauterino con niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición en humanos. No se conoce el riesgo potencial para humanos. Memantina no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea considerado claramente necesario.

**EFFECTOS SOBRE LA
CAPACIDAD DE CONDUCIR O
MANIPULAR MAQUINAS**

Se desconoce si memantina se excreta por la leche materna pero, teniendo en cuenta la lipofilia del principio activo, es probable que así sea. Las mujeres que tomen memantina deben suspender la lactancia materna

La enfermedad de Alzheimer de moderada a grave afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Además, Memantina presenta una influencia de leve a moderada sobre la capacidad de para conducir y utilizar máquinas, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen las precauciones adecuadas.

**EFFECTOS SECUNDARIOS Y
REACCIONES ADVERSAS**

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con Memantin y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con Memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderados en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de Memantina respecto al grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), dolor de cabeza (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4.1% frente a 2.8%).

La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia postcomercialización, se ha notificado la aparición de estos acontecimientos en pacientes tratados con Memantina.

SOBREDOSIS

Solo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. Síntomas: Sobredosis relativamente altas (200 mg y 105 mg/día durante 3 días respectivamente) se han asociado únicamente con síntomas como cansancio, debilidad y/o diarrea o han sido asintomáticas. En casos de sobredosis por debajo de 140 mg o dosis no conocida aparecieron en los pacientes síntomas a nivel del sistema nervioso central (confusión, adormecimiento, somnolencia, vértigo, agitación, agresividad, alucinaciones y

alteraciones de la marcha) y/o de origen gastrointestinal (vómitos y diarreas).

En el caso más extremo de sobredosis, el paciente sobrevivió a la ingesta oral de un total de 2000 mg de memantina con efectos a nivel del sistema nervioso central (coma durante 10 días, y posterior diplopía y agitación). El paciente recibió tratamiento sintomático y plasmaféresis, recuperándose sin secuelas permanentes.

En otro caso de sobredosis grave, el paciente también sobrevivió y se recuperó. Dicho paciente había recibido 400 mg de memantina por vía oral, y experimentó síntomas a nivel del sistema nervioso central tales como inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, proconvulsividad, somnolencia, estupor e inconsciencia.

Tratamiento: En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático. No existe antídoto específico para la intoxicación o sobredosis. Se deben utilizar procedimientos clínicos estándar para la eliminación del principio activo de forma apropiada, por ej.: lavado gástrico, carbón activado (interrupción de la recirculación enterohepática potencial), acidificación de la orina, diuresis forzada.

En caso de aparición de signos y síntomas de sobrestimulación general del sistema nervioso central (SNC), se debe considerar llevar a cabo un tratamiento clínico sintomático cuidadoso.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Existe una evidencia cada vez más clara de que el mal funcionamiento de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular en los receptores NMDA, contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la enfermedad hacia demencia neurodegenerativa.

Memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, de afinidad moderada y voltaje dependiente. Modula los efectos de los niveles tónicos de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción: Memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. La $t_{máx}$ está entre 3 y 8 horas. No hay indicios de la influencia de alimentos en la absorción de memantina.

Distribución: Las dosis diarias de 20 mg producen concentraciones plasmáticas constantes de memantina que

oscilan entre 70 y 150 ng/ml (0,5 - 1 µmol) con importantes variaciones interindividuales. Cuando se administraron dosis diarias de 5 a 30 mg, se obtuvo un índice medio de líquido cefalorraquídeo (LCR)/suero de 0,52. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 l/kg. Alrededor del 45% de memantina se une a proteínas plasmáticas.

Biotransformación: En el hombre, aproximadamente el 80% del material circulante relacionado con memantina está presente como compuesto inalterado. Los principales metabolitos en humanos son N- 3,5-dimetil-gludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi-memantina y 1-nitroso-3,5-dimetil- adamantano. Ninguno de estos metabolitos muestra actividad antagonista NMDA. No se ha detectado in vitro metabolismo catalizado por citocromo P 450. En un estudio con ¹⁴C-memantina administrado vía oral, se recuperó una media del 84% de la dosis dentro de los 20 días, excretándose más del 99% por vía renal.

Eliminación: Memantina se elimina de manera monoexponencial con una t_{1/2} terminal de 60 a 100 horas. En voluntarios con función renal normal, el aclaramiento total (Cl_{tot}) asciende a 170 ml/min/1,73 m² y parte del aclaramiento total renal se logra por secreción tubular.

La función renal también incluye la reabsorción tubular, probablemente mediada por proteínas transportadoras de cationes. La tasa de eliminación renal de la memantina en condiciones de orina alcalina puede reducirse en un factor entre 7 y 9 (ver sección 4.4). La alcalinización de la orina se puede producir por cambios drásticos en la dieta, por ejemplo, de carnívora a vegetariana, o por una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes.

TOXICIDAD

No se observó genotoxicidad en los ensayos estándar realizados con memantina. No hubo evidencias de carcinogenicidad en los estudios en ratones y ratas hasta su muerte. Memantina no resultó teratogénica ni en ratas ni en conejos, incluso a dosis tóxicas para la madre y no se observó ningún efecto adverso de memantina sobre la fertilidad. En ratas, se observó una reducción del crecimiento fetal a niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición humana

INCOMPATIBILIDADES

No procede

ANEXO FOTO PRESENTACIÓN MEDICAMENTO



El fabricante actualizó esta información por última vez el 3 de Agosto de 2020.

El fabricante proporciona de buena fe la información contenida en este documento, considerándola correcta y proveniente de fuentes confiables. No corresponde a una hoja de especificaciones y ninguno sus datos deben ser interpretado como una especificación. El fabricante no puede tomar la responsabilidad de su uso, mal uso, o la precisión de la misma; es responsabilidad del usuario determinar la idoneidad de cualquier material para un propósito específico y de adoptar las precauciones de seguridad que sean necesarias. Por estas razones, el fabricante no asume ninguna responsabilidad y descarta cualquier responsabilidad por pérdida, daño o gasto que surja o esté relacionado de alguna manera con la manipulación, almacenamiento, utilización o eliminación de este producto. Si el producto es usado como un componente de otro producto, esta información de Seguridad no puede ser aplicable. Este documento está destinado sólo como una guía para el manejo apropiado precautorio del producto por una persona adecuadamente capacitada en el uso del mismo. Los individuos que reciban la información deben ejercer su juicio independiente en la determinación de su idoneidad para un propósito particular.

Bibliografía

INVIMA. (s. f.). INVIMA - consulta Registros sanitarios. INVIMA (Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos). Recuperado 11 de agosto de 2020, de <https://www.invima.gov.co/>

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (s. f.). CIMA. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (CIMA). Recuperado 11 de agosto de 2020, de <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>