

PROYECTO DE PROSPECTO

Lucidex XR 7 – 14 – 21 – 28

Memantina Clorhidrato 7 – 14 – 21 – 28 mg

Cápsulas de Liberación Prolongada

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Lucidex XR 7: cada Cápsula de Liberación Prolongada contiene: Memantina Clorhidrato (como Memantina Clorhidrato Microgránulos equivalente a 5,82 mg de Memantina) 7 mg. Excipientes: Azúcar, Almidón, Hipromelosa, Triacetina, Povidona, Talco, Etilcelulosa, Hidróxido de Amonio, Triglicéridos de Cadena Media, Ácido Oleico, Amarillo de Quinolina, Amarillo Ocaso F.C.F, Azul Brillante F.C.F, Dióxido de Titanio, Gelatina.

Lucidex XR 14: cada Cápsula de Liberación Prolongada contiene: Memantina Clorhidrato (como Memantina Clorhidrato Microgránulos equivalente a 11,63 mg de Memantina) 14 mg. Excipientes: Azúcar, Almidón, Hipromelosa, Triacetina, Povidona, Talco, Etilcelulosa, Hidróxido de Amonio, Triglicéridos de Cadena Media, Ácido Oleico, Amarillo de Quinolina, Amarillo Ocaso F.C.F, Azul Brillante F.C.F, Dióxido de Titanio, Gelatina.

Lucidex XR 21: cada Cápsula de Liberación Prolongada contiene: Memantina Clorhidrato (como Memantina Clorhidrato Microgránulos equivalente a 17,45 mg de Memantina) 21 mg. Excipientes: Azúcar, Almidón, Hipromelosa, Triacetina, Povidona, Talco, Etilcelulosa, Hidróxido de Amonio, Triglicéridos de Cadena Media, Ácido Oleico, Amarillo de Quinolina, Amarillo Ocaso F.C.F, Azul Brillante F.C.F, Dióxido de Titanio, Gelatina.

Lucidex XR 28: cada Cápsula de Liberación Prolongada contiene: Memantina Clorhidrato (como Memantina Clorhidrato Microgránulos equivalente a 23,27 mg de Memantina) 28 mg. Excipientes: Azúcar, Almidón, Hipromelosa, Triacetina, Povidona, Talco, Etilcelulosa, Hidróxido de Amonio, Triglicéridos de Cadena Media, Ácido Oleico, Amarillo de Quinolina, Amarillo Ocaso F.C.F, Azul Brillante F.C.F, Dióxido de Titanio, Gelatina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidemental. Código ATC: N06DX01.

INDICACIONES

Lucidex XR está indicado para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer moderada a severa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Lucidex XR es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) activo por vía oral.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

PAULA F. ECHEVERRÍA

CO-DIRECTORA TÉCNICA

Mé. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

NADINA M. HRYCIUK

CO-DIRECTORA TÉCNICA

FARMACEUTICA

Mé. 11.832

Bagó

Ética al servicio de la salud

Se ha planteado la hipótesis de que la activación persistente de los receptores NMDA en el sistema nervioso central por el aminoácido excitatorio glutamato contribuye a la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer. Se postula que la Memantina ejerce su efecto terapéutico a través de su acción como un antagonista del receptor de NMDA (canal abierto) no competitivo, de afinidad baja a moderada, que se une preferentemente a los canales de cationes operados por receptores de NMDA. No hay evidencia de que la Memantina prevenga o retarde la degeneración neurológica en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

La Memantina Clorhidrato mostró afinidad baja a insignificante por los receptores de GABA, benzodiazepinas, dopamina, adrenérgicos, histamina y glicina, y los canales de Ca^{+2} , Na^{+} o K^{+} dependientes del voltaje. La Memantina mostró también efectos antagonistas en el receptor 5HT3 con una potencia similar a la del receptor de NMDA y bloqueó los receptores de acetilcolina nicotínicos con un sexto a un décimo de la potencia.

Estudios in vitro han demostrado que la Memantina no afecta a la inhibición reversible de la acetilcolinesterasa por donepezilo, galantamina o tacrina.

Farmacocinética

La Memantina Clorhidrato se absorbe bien luego de la administración oral y tiene una farmacocinética lineal en todo el rango de dosis terapéuticas. Se excreta principalmente inalterada en la orina y tiene una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 60-80 horas. En un estudio que comparó 28 mg de Memantina Clorhidrato de liberación prolongada administrados una vez al día con 10 mg de Memantina Clorhidrato de liberación inmediata administrados dos veces al día, los valores de $C_{máx}$ y ABC(0-24) fueron 48% y 33% más elevados, respectivamente, para el régimen de dosificación XR.

Absorción

Luego de la administración de dosis múltiples de Memantina Clorhidrato de liberación prolongada, las concentraciones máximas se producen alrededor de 9-12 horas después de la dosis. No hay ninguna diferencia en la absorción de Memantina Clorhidrato de liberación prolongada cuando la cápsula se toma intacta o cuando el contenido se espolvorea sobre puré de manzanas.

No hay diferencia en la exposición a Memantina Clorhidrato, basada en la $C_{máx}$ o el ABC, si el medicamento se administra con alimentos o con el estómago vacío. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 18 horas después de la administración con alimentos en comparación con aproximadamente 25 horas después de la administración con el estómago vacío.

Distribución

El volumen de distribución medio de la Memantina es de 9-11 L/kg y la unión a proteínas plasmáticas es baja (45%).

Metabolismo

La Memantina sufre metabolismo hepático parcial. El sistema enzimático CYP450 microsomal hepático no desempeña un papel significativo en el metabolismo de la Memantina.

Eliminación

La Memantina se excreta principalmente en la orina, inalterada, y tiene una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 60-80 horas. Alrededor del 48% del fármaco administrado se excreta inalterado en la orina; el resto se transforma principalmente a tres metabolitos polares que poseen actividad antagonista mínima hacia el receptor de NMDA: el conjugado N-glucurónico, 6-hidroxi Memantina y Memantina 1-nitroso-desaminada. Un total del 74% de la dosis administrada se excreta como la suma del fármaco original y el conjugado

N-glucurónido. El aclaramiento renal comprende secreción tubular activa moderada por la reabsorción tubular dependiente del pH.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de la Memantina Clorhidrato luego de la administración de dosis orales únicas de 20 mg en 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B, puntuación de 7-9) y 8 sujetos que coincidían en edad, sexo y peso con los sujetos con insuficiencia hepática. No hubo cambios en la exposición a la Memantina Clorhidrato (basada en la C_{max} y el ABC) en los sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con los sujetos sanos. Sin embargo, la vida media de eliminación terminal se incrementó en un 16% en los sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con los sujetos sanos. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Memantina Clorhidrato debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática severa ya que la farmacocinética de la Memantina Clorhidrato no ha sido evaluada en esa población.

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de la Memantina Clorhidrato luego de la administración oral única de 20 mg de Memantina Clorhidrato a 8 individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina, Cl , >50-80 ml/min), 8 sujetos con insuficiencia renal moderada (Cl 30-49 ml/min), 7 sujetos con insuficiencia renal severa (Cl 5-29 ml/min) y 8 sujetos sanos (Cl >80 ml/min) que coincidían lo más estrechamente posible en edad, peso y sexo con los sujetos con insuficiencia renal. El ABC(0-inf) aumentó en un 4%, 60% y 115% en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. La vida media de eliminación terminal se incrementó en un 18%, 41% y 95% en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos.

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. Debe reducirse la dosificación en pacientes con insuficiencia renal severa (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Sexo

Después de la administración de varias dosis de 20 mg diarios de Memantina Clorhidrato, las mujeres presentaron una exposición aproximadamente 45% mayor que los hombres, pero no hubo diferencia en la exposición cuando se tomó en cuenta el peso corporal.

Ancianos

La farmacocinética de la memantina Clorhidrato en sujetos jóvenes y ancianos es similar.

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada de **Lucidex XR** es de 7 mg una vez al día. La dosis de mantenimiento recomendada es de 28 mg una vez al día. La dosis debe aumentarse en incrementos de 7 mg a 28 mg una vez al día. El intervalo mínimo recomendado entre aumentos de dosis es de una semana, y sólo si la dosis anterior ha sido bien tolerada. La dosis máxima recomendada es de 28 mg una vez al día.

Lucidex XR puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas pueden tomarse intactas o pueden abrirse, espolvorearse sobre puré de manzanas y tragarse de este modo. Debe consumirse todo el contenido de cada cápsula de **Lucidex XR**; la dosis no debe ser dividida.

Excepto cuando se abre y espolvorea sobre puré de manzanas, como se describió anteriormente, **Lucidex XR** debe tragarse entero. Las cápsulas de **Lucidex XR** no deben dividirse, masticarse o triturarse.

ORIGINAL

8370



Cambio de comprimidos de Lucidex a cápsulas de Lucidex XR

Los pacientes tratados con comprimidos de **Lucidex** pueden cambiar a cápsulas de **Lucidex XR** de la siguiente manera:

Se recomienda que un paciente que está siendo tratado con un régimen de comprimidos de **Lucidex** de 10 mg dos veces al día sea cambiado a cápsulas de **Lucidex XR** de 28 mg administradas una vez al día el día siguiente a la última dosis de un comprimido de **Lucidex** de 10 mg. No hay estudios que establezcan la eficacia comparativa de estos 2 regímenes.

En pacientes con insuficiencia renal severa, se recomienda que un paciente que está siendo tratado con un régimen de comprimidos de **Lucidex** medio comprimido dos veces al día sea cambiado a cápsulas de **Lucidex XR** de 14 mg administradas una vez al día el día siguiente a la última dosis de medio comprimido de **Lucidex**.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. **Lucidex XR** debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Se recomienda una dosis de mantenimiento de 14 mg/día en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina de 5-29 ml/min, con base en la ecuación de Cockcroft-Gault).

CONTRAINDICACIONES

Lucidex XR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Memantina Clorhidrato o a cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Afecciones genitourinarias

Las afecciones que elevan el pH de la orina pueden disminuir la eliminación urinaria de Memantina Clorhidrato, lo que resulta en aumento de los niveles plasmáticos de la misma.

Convulsiones

Lucidex XR no se ha evaluado de forma sistemática en pacientes con trastorno convulsivo. En los ensayos clínicos de Memantina Clorhidrato, ocurrieron convulsiones en el 0,3% de los pacientes tratados con Memantina Clorhidrato y en el 0,6% de los pacientes tratados con placebo.

Interacciones medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios específicos de interacciones medicamentosas con **Lucidex XR**.

Uso con otros antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA)

El uso combinado de **Lucidex XR** con otros antagonistas de NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano) no se ha evaluado de forma sistemática, el mismo debe ser abordado con precaución.

Efecto de la Memantina Clorhidrato sobre el metabolismo de otros fármacos

Estudios in vitro realizados con sustratos marcadores de enzimas del citocromo P450 (CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4) mostraron una inhibición mínima de estas enzimas por la Memantina Clorhidrato. Además, los estudios in vitro indican que a concentraciones superiores a las asociadas con la eficacia, la Memantina Clorhidrato no induce las isoenzimas

100011652

8370



CYP1A2, 2C9, 2E1 y 3A4/5 del citocromo P450. No se esperan interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por estas enzimas.

Se ha evaluado la posibilidad de interacción de la Memantina Clorhidrato con el donepezilo (ver "Uso con inhibidores de la colinesterasa") y el bupropión en estudios farmacocinéticos. La administración concomitante de Memantina Clorhidrato con el IACE donepezilo HCl no afecta a la farmacocinética de cada uno de los compuestos. La Memantina Clorhidrato no afectó a la farmacocinética del sustrato de CYP2B6 bupropión o su metabolito hidroxibupropión.

Efecto de otros fármacos sobre la Memantina Clorhidrato

La Memantina Clorhidrato se elimina predominantemente por vía renal, y no se espera que los fármacos que son sustratos y/o inhibidores del sistema CYP450 alteren la farmacocinética de la misma. Un estudio clínico de interacción entre fármacos indicó que el bupropión no afectaba a la farmacocinética de la Memantina Clorhidrato.

Fármacos eliminados a través de mecanismos renales

Debido a que la Memantina Clorhidrato se elimina en parte por secreción tubular, la administración concomitante de fármacos que utilizan el mismo sistema catiónico renal, incluyendo hidroclorotiazida (HCTZ), triamtereno (TA), metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina y nicotina, podría producir potencialmente la alteración de los niveles plasmáticos de ambos agentes. Sin embargo, la administración concomitante de Memantina Clorhidrato y HCTZ/TA no afectó la biodisponibilidad de la Memantina Clorhidrato o del TA, y la biodisponibilidad de la HCTZ disminuyó en un 20%. Además, la administración concomitante de Memantina Clorhidrato con los fármacos hipoglucemiantes gliburida y metformina HCl no afectó la farmacocinética de Memantina Clorhidrato, metformina y gliburida. Por otra parte, la Memantina Clorhidrato no modificó el efecto de disminución de la glucosa sérica de gliburida y metformina HCl, lo que indica la ausencia de una interacción farmacodinámica.

Fármacos que alcalinizan la orina

El aclaramiento de la Memantina Clorhidrato se redujo en aproximadamente un 80% en condiciones de alcalinidad de la orina a un pH de 8. Por lo tanto, las alteraciones del pH urinario hacia la condición alcalina pueden dar lugar a una acumulación del fármaco con un posible aumento de los efectos adversos. El pH de la orina es alterado por la dieta, fármacos (por ejemplo, inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y el estado clínico del paciente (por ejemplo, acidosis tubular renal o infecciones severas del tracto urinario). Por lo tanto, la Memantina Clorhidrato debe utilizarse con precaución en estas condiciones.

Fármacos unidos en gran proporción a las proteínas plasmáticas

Debido a que la unión a proteínas plasmáticas de la Memantina Clorhidrato es baja (45%), es poco probable la interacción con fármacos que se unen en gran proporción a las proteínas plasmáticas, como la warfarina y la digoxina.

Uso con inhibidores de la colinesterasa

La administración concomitante de Memantina Clorhidrato con el IACE donepezilo HCl no afectó a la farmacocinética de ninguno de estos compuestos. En un estudio clínico controlado de 24 semanas en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa, el perfil de eventos adversos observado con una combinación de Memantina Clorhidrato de liberación inmediata y donepezilo fue similar a la del donepezilo solo.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No hubo evidencia de carcinogenicidad en un estudio oral de 113 semanas en ratones a dosis de hasta 40 mg/kg/día (7 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos [MRHD] sobre una base de mg/m²). Tampoco hubo evidencia de carcinogenicidad en ratas que.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.742

NADINA M. HRYCIN
CO-GERENTORA TECN.
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832 Ética al servicio de la salud

recibieron por vía oral dosis de hasta 40 mg/kg/día durante 71 semanas, seguidas de 20 mg/kg/día (14 y 7 veces la MRHD, respectivamente, sobre una base de mg/m²) a través de 128 semanas.

La Memantina Clorhidrato no produjo ninguna evidencia de potencial genotóxico cuando se evaluó en el ensayo *in vitro* de mutación revertida en *S. typhimurium* o *E. coli*, un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en linfocitos humanos, un ensayo *in vivo* de citogenética para daño cromosómico en ratas y el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón. Los resultados fueron ambiguos en un ensayo *in vitro* de mutación génica que utilizó células de hámster chino V79.

No se observó reducción de la fertilidad o la capacidad reproductora en ratas que recibieron hasta 18 mg/kg/día (6 veces la MRHD sobre una base de mg/m²) por vía oral desde 14 días antes del apareamiento hasta la gestación y la lactancia en las hembras, o durante 60 días antes del apareamiento en los machos.

Toxicología clínica

La Memantina Clorhidrato indujo lesiones neuronales (vacuolización y necrosis) en las células multipolares y piramidales en las capas corticales III y IV de la corteza cingulada posterior y las neocortezas retrospleniales en ratas, similares a las que se sabe que se producen en roedores tratados con otros antagonistas de los receptores de NMDA. Las lesiones se observaron después de una sola dosis de Memantina Clorhidrato. En un estudio en el que se administró a ratas dosis orales diarias de Memantina Clorhidrato durante 14 días, la dosis sin efecto para necrosis neuronal fue de 4 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD de 28 mg/día) sobre una base de mg/m².

En un estudio de neurotoxicidad, se administró a ratas hembras dosis orales de Memantina Clorhidrato (3, 10, 30, 60 mg/kg/día) sola o en combinación con donepezilo (3, 10 mg/kg/día) durante 28 días. Cuando se administró sola, la Memantina Clorhidrato indujo degeneración neurológica sólo a 60 mg/kg/día; sin embargo, cuando se administró en combinación con donepezilo 10 mg/kg/día, la Memantina Clorhidrato indujo degeneración neurológica a dosis de 30 y 60 mg/kg/día. Cuando se administraron 60 mg/kg/día de Memantina Clorhidrato y 10 mg/kg/día de donepezilo en combinación, aumentaron la incidencia y la severidad de la degeneración neurológica en comparación con las correspondientes a 60 mg/kg/día de Memantina Clorhidrato sola o 30 mg/kg/día de Memantina Clorhidrato en combinación con 10 mg/kg/día de donepezilo. Además, la combinación de 60 mg/kg/día de Memantina Clorhidrato y 10 mg/kg/día de donepezilo se asoció con degeneración neurológica generalizada en las zonas corticales (perirrinal, temporal, entorrinal, frontal, insular, piriforme) y en el núcleo olfativo y subículo, mientras que en los otros grupos afectados hubo compromiso cortical (entorrinal, retrosplenial) limitado. Al nivel sin efecto de la combinación (10 mg/kg/día de Memantina Clorhidrato + 10 mg/kg/día de donepezilo), las exposiciones plasmáticas de Memantina Clorhidrato fueron similares (ABC) o del doble (C_{máx}) de las esperadas en seres humanos a la MRHD; las exposiciones plasmáticas de donepezilo fueron de 3 (ABC) ó 6 (C_{máx}) veces las correspondientes a los seres humanos a la MRHD del donepezilo (10 mg/día). En un estudio publicado, se observó exacerbación mediada por donepezilo de la degeneración neurológica inducida por la Memantina Clorhidrato similar en ratas hembras que recibieron dosis únicas de Memantina Clorhidrato en combinación con donepezilo, ambos administrados por inyección intraperitoneal.

Se desconoce el potencial de inducción de lesiones neurodegenerativas centrales por antagonistas de los receptores de NMDA en seres humanos.

8370

8370



Embarazo

Embarazo categoría B: no hay estudios adecuados y bien controlados de **Lucidex XR** en mujeres embarazadas. **Lucidex XR** debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

La Memantina Clorhidrato administrada a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis no fue teratogénica hasta las dosis más altas examinadas (18 mg/kg/día en ratas y 30 mg/kg/día en conejas, que son 6 y 21 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en seres humanos [MRHD] sobre una base de mg/m²).

Se observaron toxicidad materna leve, disminución del peso de las crías y una mayor incidencia de vértebras cervicales no osificadas a una dosis oral de 18 mg/kg/día en un estudio en el que se administró a las ratas Memantina Clorhidrato por vía oral comenzando en el período previo al apareamiento y continuando hasta el período post-parto. También se observaron toxicidad materna leve y disminución de peso de las crías a esta dosis en un estudio en el que ratas fueron tratadas desde el día 15 de gestación hasta el período post-parto. La dosis sin efecto para estos efectos fue de 6 mg/kg, que es 2 veces la MRHD sobre una base de mg/m².

Lactancia

Se desconoce si la Memantina Clorhidrato se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución cuando se administra Memantina Clorhidrato a una madre en período de lactancia.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Memantina Clorhidrato en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinarias

Dado que **Lucidex XR** puede ocasionar somnolencia y mareos, se deberá aconsejar precaución a los pacientes que operen maquinaria peligrosa, incluidos los automotores.

REACCIONES ADVERSAS

Fuentes de datos de ensayos clínicos

Memantina Clorhidrato fue evaluada en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, en el que recibieron tratamiento un total de 676 pacientes con demencia de tipo Alzheimer moderada a severa (341 pacientes tratados con Memantina Clorhidrato a una dosis de 28 mg/día y 335 pacientes tratados con placebo) durante un período de tratamiento de hasta 24 semanas.

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Reacciones adversas que llevan a la discontinuación

En el ensayo clínico controlado con placebo de Memantina Clorhidrato (ver "Estudios clínicos"), en el que se trataron un total de 676 pacientes, la proporción de pacientes en los grupos de Memantina Clorhidrato a dosis de 28 mg/día y placebo que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 10,0% y el 6,3%, respectivamente. La reacción adversa más común en el grupo tratado con Memantina Clorhidrato que llevó a la discontinuación del tratamiento en este estudio fue mareos a una tasa del 1,5%.

Reacciones adversas más comunes

Las reacciones adversas observadas más comúnmente en pacientes que recibieron Memantina Clorhidrato en el ensayo clínico controlado, definidas como las que ocurren con una

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

8370



frecuencia de al menos 5% en el grupo de Memantina Clorhidrato y con mayor frecuencia que con el placebo fueron dolor de cabeza, diarrea y mareos.

La Tabla 1 lista las reacciones adversas emergentes del tratamiento que se observaron con una incidencia $\geq 2\%$ en el grupo tratado con Memantina Clorhidrato y se produjeron a una tasa mayor que con el placebo.

Tabla 1: reacciones adversas observadas con una frecuencia $\geq 2\%$ y que se produjeron a una tasa mayor que con el placebo

<i>Reacción adversa</i>	<i>Placebo (n = 335) %</i>	<i>Memantina Clorhidrato 28 mg (n = 341) %</i>
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	4	5
Estreñimiento	1	3
Dolor abdominal	1	2
Vómitos	1	2
Infecciones e infestaciones		
Influenza	3	4
Investigaciones		
Aumento de peso	1	3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	1	3
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	5	6
Mareos	1	5
Somnolencia	1	3
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	3	4
Depresión	1	3
Agresividad	1	2
Trastornos renales y urinarios		
Incontinencia urinaria	1	2
Trastornos vasculares		
Hipertensión	2	4
Hipotensión	1	2

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA E. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

Cambios en los signos vitales

Los grupos de Memantina Clorhidrato y placebo fueron comparados con respecto a (1) el cambio medio con respecto a los valores iniciales en los signos vitales (pulso, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y peso), y (2) la incidencia de pacientes que cumplen los criterios de cambios de significación clínica potencial con respecto a los valores iniciales en estas variables. No hubo cambios clínicamente importantes en los signos vitales en pacientes tratados con Memantina Clorhidrato. Una comparación de las mediciones de signos vitales en posición supina y de pie para Memantina Clorhidrato y placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer indicó que el tratamiento con Memantina Clorhidrato no está asociado con cambios ortostáticos.

Cambios en las pruebas de laboratorio

Los grupos de Memantina Clorhidrato y placebo fueron comparados con respecto a (1) el cambio medio con respecto a los valores iniciales en diversas variables de química sérica, hematología y análisis de orina, y (2) la incidencia de pacientes que cumplen los criterios de cambios de significación clínica potencial con respecto a los valores iniciales en estas variables. Estos análisis no revelaron cambios clínicamente importantes en parámetros de pruebas de laboratorio asociados con el tratamiento con Memantina Clorhidrato.

Cambios en el ECG

Los grupos de Memantina Clorhidrato y placebo fueron comparados con respecto a (1) el cambio medio con respecto a los valores iniciales en varios parámetros del ECG, y (2) la incidencia de pacientes que cumplen los criterios de cambios de significación clínica potencial con respecto a los valores iniciales en estas variables. Estos análisis no revelaron cambios clínicamente importantes en los parámetros del ECG asociados con el tratamiento con Memantina Clorhidrato.

Otras reacciones adversas observadas durante ensayos clínicos de Memantina Clorhidrato

La siguiente es una lista de reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas a partir de 750 pacientes tratados con Memantina Clorhidrato durante períodos de hasta 52 semanas en ensayos clínicos doble ciego o abiertos. La lista no incluye a los eventos ya listados en la Tabla 1, los eventos para los que el haber sido causados por un fármaco era una posibilidad remota, los eventos para los que los términos descriptivos eran tan carentes de especificidad como para ser poco informativos, y los eventos informados sólo una vez que no tenían una probabilidad sustancial de ser potencialmente fatales de forma inmediata. Los eventos se clasifican por sistema orgánico.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia.

Trastornos cardíacos: bradicardia, infarto de miocardio.

Trastornos gastrointestinales: incontinencia fecal, náuseas.

Trastornos generales: astenia, fatiga, trastornos de la marcha, irritabilidad, edema periférico, pirexia.

Infecciones e infestaciones: bronquitis, nasofaringitis, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: caída.

Investigaciones: disminución de peso.

Trastornos metabólicos y nutricionales: anorexia, deshidratación, disminución del apetito, hiperglucemia.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor en las extremidades.

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, demencia de tipo Alzheimer, síncope, temblores.

ORIGINAL

8370



Trastornos psiquiátricos: agitación, estado confusional, delirio, desorientación, alucinaciones, insomnio, inquietud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea.

Informes espontáneos de ensayos clínicos con memantina de liberación inmediata y posteriores al inicio de la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas a partir de la experiencia previa en todo el mundo con el uso de Memantina Clorhidrato (de liberación inmediata). Estas reacciones adversas han sido elegidas para su inclusión debido a una combinación de seriedad, frecuencia de informe o posible conexión causal con la Memantina Clorhidrato, y no han sido listadas en otra parte del prospecto. Sin embargo, debido a que algunas de estas reacciones adversas fueron informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal entre su presencia y la administración de Memantina Clorhidrato. Estos eventos incluyen:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, leucopenia (incluyendo neutropenia), pancitopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica.

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular (incluyendo bloqueo de segundo y tercer grado), insuficiencia cardíaca, hipotensión ortostática y torsades de pointes.

Trastornos endocrinos: secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Trastornos gastrointestinales: colitis, pancreatitis.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: malestar, muerte súbita.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis (incluyendo pruebas de función hepática anormales, hepatitis citolítica y colestásica), insuficiencia hepática.

Infecciones: sepsis.

Investigaciones: prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, aumento de la relación internacional normalizada (RIN).

Trastornos metabólicos y nutricionales: hipoglucemia, hiponatremia.

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones (incluyendo tónico-clónicas generalizadas), accidente cerebrovascular, discinesia, trastorno extrapiramidal, hipertonía, pérdida de conciencia, síndrome neuroléptico maligno, parkinsonismo, discinesia tardía, ataque isquémico transitorio.

Trastornos psiquiátricos: alucinaciones (visuales y auditivas), inquietud, ideación suicida.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda (incluyendo prueba de función renal anormal), retención urinaria.

Trastornos cutáneos: erupción cutánea, síndrome de Stevens Johnson.

Trastornos vasculares: embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis venosa profunda.

Los siguientes eventos adversos han sido informados como asociados temporalmente con el tratamiento con Memantina Clorhidrato y no se describen en otra parte del prospecto del producto: neumonía por aspiración, fractura ósea, síndrome del túnel carpiano, infarto cerebral, dolor torácico, coleditiasis, claudicación, disminución del nivel de conciencia (incluyendo informes raros de coma), disfagia, encefalopatía, gastritis, reflujo gastroesofágico, hemorragia intracraneal, hiperglucemia, hiperlipidemia, íleo, impotencia, letargo, mioclonías, taquicardia supraventricular y taquicardia. Sin embargo, nuevamente no hay evidencia de que alguno de estos eventos adversos adicionales sea causado por la Memantina Clorhidrato.

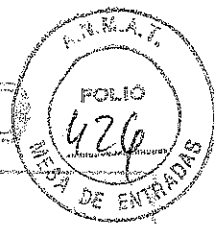
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

8370



SOBREDOSIFICACIÓN

Los signos y síntomas que acompañan más a menudo a la sobredosificación con otras formulaciones de Memantina Clorhidrato en ensayos clínicos y a partir de la experiencia mundial posterior al inicio de la comercialización, sola o en combinación con otros fármacos y/o alcohol, incluyen agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el ECG, aumento de la presión arterial, letargo, pérdida del conocimiento, psicosis, agitación, movimientos lentos, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. La ingestión más grande conocida de Memantina Clorhidrato en todo el mundo fue de 2 gramos en una persona que tomó Memantina Clorhidrato junto con medicamentos antidiabéticos no especificados. Esta persona experimentó coma, diplopía y agitación, pero posteriormente se recuperó.

Un paciente que participó en un ensayo clínico de Memantina Clorhidrato tomó involuntariamente 112 mg de Memantina Clorhidrato diariamente durante 31 días y experimentó aumento del ácido úrico sérico, aumento de la fosfatasa alcalina sérica y disminución del recuento de plaquetas.

No se han observado víctimas fatales con sobredosis de Memantina Clorhidrato sola. Muy raramente se ha informado un desenlace fatal cuando se ha ingerido Memantina Clorhidrato como parte de una sobredosis con varios fármacos; en esos casos, la relación entre Memantina Clorhidrato y un desenlace fatal ha sido poco clara.

Debido a que las estrategias para el tratamiento de la sobredosis están en constante evolución, es recomendable ponerse en contacto con un centro de toxicología para determinar las últimas recomendaciones para el manejo de una sobredosis de cualquier fármaco. Como en cualquier caso de sobredosis, deben utilizarse medidas de soporte generales y el tratamiento debe ser sintomático. La eliminación de la Memantina Clorhidrato puede ser aumentada mediante la acidificación de la orina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Lucidex XR 7: envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 42, 60, 90, 100. 500 y 1000 Cápsulas de Liberación Prolongada verde claro e incolora, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario.

Lucidex XR 14: envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 42, 60, 90, 100. 500 y 1000 Cápsulas de Liberación Prolongada verde oscuro y verde claro, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario.

Lucidex XR 21: envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 42, 60, 90, 100. 500 y 1000 Cápsulas de Liberación Prolongada verde oscuro e incolora, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario.

Lucidex XR 28: envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 42, 60, 90, 100. 500 y 1000 Cápsulas de Liberación Prolongada verde oscuro y verde claro, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEÚTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEÚTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

8370



SOBREDOSIFICACIÓN

Los signos y síntomas que acompañan más a menudo a la sobredosificación con otras formulaciones de Memantina Clorhidrato en ensayos clínicos y a partir de la experiencia mundial posterior al inicio de la comercialización, sola o en combinación con otros fármacos y/o alcohol, incluyen agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el ECG, aumento de la presión arterial, letargo, pérdida del conocimiento, psicosis, agitación, movimientos lentos, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. La ingestión más grande conocida de Memantina Clorhidrato en todo el mundo fue de 2 gramos en una persona que tomó Memantina Clorhidrato junto con medicamentos antidiabéticos no especificados. Esta persona experimentó coma, diplopía y agitación, pero posteriormente se recuperó.

Un paciente que participó en un ensayo clínico de Memantina Clorhidrato tomó involuntariamente 112 mg de Memantina Clorhidrato diariamente durante 31 días y experimentó aumento del ácido úrico sérico, aumento de la fosfatasa alcalina sérica y disminución del recuento de plaquetas.

No se han observado víctimas fatales con sobredosis de Memantina Clorhidrato sola. Muy raramente se ha informado un desenlace fatal cuando se ha ingerido Memantina Clorhidrato como parte de una sobredosis con varios fármacos; en esos casos, la relación entre Memantina Clorhidrato y un desenlace fatal ha sido poco clara.

Debido a que las estrategias para el tratamiento de la sobredosis están en constante evolución, es recomendable ponerse en contacto con un centro de toxicología para determinar las últimas recomendaciones para el manejo de una sobredosis de cualquier fármaco. Como en cualquier caso de sobredosis, deben utilizarse medidas de soporte generales y el tratamiento debe ser sintomático. La eliminación de la Memantina Clorhidrato puede ser aumentada mediante la acidificación de la orina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Lucidex XR 7: envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 42, 60, 90, 100. 500 y 1000 Cápsulas de Liberación Prolongada verde claro e incolora, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario.

Lucidex XR 14: envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 42, 60, 90, 100. 500 y 1000 Cápsulas de Liberación Prolongada verde oscuro y verde claro, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario.

Lucidex XR 21: envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 42, 60, 90, 100. 500 y 1000 Cápsulas de Liberación Prolongada verde oscuro e incolora, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario.

Lucidex XR 28: envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 42, 60, 90, 100. 500 y 1000 Cápsulas de Liberación Prolongada verde oscuro y verde claro, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA R. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

8370



AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, LUCIDEX XR 7 - 14 - 21 - 28 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 52.346.

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.742

[Handwritten signature]
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832
Bagó
Ética al servicio de la salud