



Bagó



4321

PROYECTO DE PROSPECTO

"LUCIDEX"

(Memantina)

FORMA FARMACÉUTICA: Comprimidos recubiertos.

Industria Argentina

CONDICIÓN DE EXPENDIO: Venta Bajo Receta.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de "LUCIDEX" contiene:

Memantina Clorhidrato 10,00 mg

Excipientes:

Anhídrido Silícico Coloidal 2,00 mg

Lactosa 130,00 mg

Estearato de Magnesio 2,00 mg

Celulosa Microcristalina c.s.p. 200,00 mg

Opadry II YS-30-18056 WHITE 9,00 mg

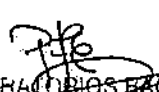
Opadry II YS-19-19054 CLEAR 1,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Neuroprotector. Reactivador de las funciones psíquicas y motoras.
Neutraliza el daño neuronal por aminoácidos excitatorios.

INDICACIONES:

Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderadamente severa a severa.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA P. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Ma. 11-742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
SANDRA M. HRYCIUK
CO-ORDINADORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Ma. 11-832



Bagó



4321

PROPIEDADES/CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ACCION FARMACOLÓGICA:

Ejerce sus efectos mediante inhibición no competitiva del neurotransmisor Glutamato a nivel de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA).

Grupo farmacoterapéutico: Fármaco antidemencia, código ATC: N06DX01.

Existen crecientes evidencias que la malfunción de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular a nivel de los receptores de NMDA, contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la enfermedad en demencia neurodegenerativa.

Memantina es un antagonista no competitivo, dependiente de voltaje, con moderada afinidad por los receptores de NMDA. Bloquea el efecto de los niveles patológicamente elevados de glutamato que pueden llevar a la disfunción neuronal.

Estudios clínicos: Un ensayo clínico en una población de pacientes portadores de enfermedad de Alzheimer moderadamente severa a severa (Score MMSE basal 3- 14) mostró efecto beneficioso del tratamiento con **Memantina** en comparación con placebo en un periodo de tratamiento de 6 meses.

En este estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado y controlado con placebo se incluyeron un total de 252 pacientes ambulatorios (33% varones) con una edad promedio de 76 años. La dosis utilizada fue de **Memantina** 10 mg 2 veces por día. El objetivo primario incluyó la determinación del "dominio global" (usando el Clinicians Interview-Based Impression of Change (CIBIC-Plus)) y el "dominio funcional" (usando el Inventario de Actividades Cotidianas - Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADLsev)). El nivel de conciencia fue determinado, como objetivo secundario, mediante el "Severe Impairment Battery (SIB)". Los resultados mostraron un beneficio de **Memantina** en comparación con placebo (Observed Cases Analysis for CIBIC-Plus: $p=0.025$; ADCS-ADLsev: $p=0.003$; SIB: $p=0.002$).

Luego de 6 meses la tasa de respuestas individuales (respuesta definida prospectivamente como estabilización o mejoría en 2 dominios independientes


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Mó. 11 742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Mó. 11 032



Bagó



43211

fue de 29% en el grupo **Memantina** versus 10% en el grupo placebo ($p=0.0004$). Con un criterio triple (respuesta definida como estabilización o mejoría en los 3 dominios: dominio cognitivo, funcional y global, hubo 11% de respondedores a **Memantina** vs. 6% para placebo ($p=0.17$).

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: **Memantina** tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 100%. T_{max} entre 3 y 8 horas. No hay evidencias que los alimentos afecten la absorción de **Memantina**.

Linealidad: Estudios en voluntarios han demostrado una farmacocinética lineal en el rango de dosis de 10 a 40 mg.

Distribución: Dosis diarias de 20 mg lograron concentraciones plasmáticas de **Memantina** en el estado estacionario dentro del rango de 70 a 150 ng/ml (0,5 1 μ mol) con una gran variabilidad interindividual. Cuando se administraron dosis de 5 a 30 mg, una relación LCR/suero de 0,52 pudo estipularse. El volumen de distribución es de alrededor de 10 l/kg. Cerca del 45% de **Memantina** se halla unida a proteínas plasmáticas.

Biotransformación: En el hombre, cerca del 80% de la **Memantina** circulante se encuentra como droga madre. Los principales metabolitos en el hombre son N-3,5-dimetil-gludantan, una mezcla isomérica de 4- y 6-hidroximemantine, y 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Ninguno de estos metabolitos exhiben actividad antagonista de NMDA. No se ha detectado metabolismo catalizado por la vía citocromo P 450.

En un estudio donde se administró ^{14}C -**Memantina** por vía oral, un 84% de la dosis se recobró dentro de los 20 días, excretándose por vía renal más del 99%.

Eliminación: **Memantina** es eliminado en una manera monoexponencial con una vida media terminal ($t_{1/2}$) de 60 a 100 horas. En voluntarios con función

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEÚTICA
Mé. 11-742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEÚTICA
Mé. 11-832

3



4321

renal normal, el clearance total (Cl_{tot}) alcanza 170 ml/min/1,73 m² y parte del clearance renal total se debe a secreción tubular.

El manejo renal también depende de la reabsorción tubular, probablemente mediada por una proteína transportadora de cationes. La eliminación renal de **Memantina** en condiciones de orina alcalina puede reducirse por un factor de 7 a 9. La alcalinización de la orina puede resultar como consecuencia de cambios drásticos en la dieta, por ejemplo: pasando de una dieta carnívora a otra vegetariana, o tras la ingestión masiva de buffers gástricos alcalinizantes.

Poblaciones especiales: En voluntarios añosos con función renal normal o reducida (clearance de creatinina de 50-100 ml/min/1,73 m²), existe una significativa correlación entre clearance de creatinina y el clearance renal total de **Memantina**.

El efecto de las enfermedades hepáticas sobre la farmacocinética de la **Memantina** no ha sido estudiado. Dado que **Memantina** es metabolizada ligeramente y que sus metabolitos carecen de actividad antagonista sobre NMDA, no son de esperar cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética en el fallo hepático leve a moderado.

Relación farmacocinética/farmacodinámica: A dosis de **Memantina** de 20 mg/día los niveles en líquido cefalorraquídeo alcanzan el valor K_i (K_i = constante de inhibición) de **Memantina**, la cual es de 0,5 μ mol en corteza frontal humana.

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Cada Comprímido Recubierto Ranurado de **LUCIDEX**
contiene **Memantina Clorhidrato 10 mg**

La dosis se establecerá individualmente en forma progresiva según criterio médico, en base al cuadro clínico, a la respuesta terapéutica, a los requerimientos, así como a la tolerabilidad por parte del paciente. Como posología de orientación se aconseja:

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

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CG-DIRECCIÓN TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832



43211

Enfermedad de Alzheimer moderadamente severa a severa y trastornos neurocognitivos:

Semana 1: LUCIDEX ½ comprimido por la mañana.

Semana 2: LUCIDEX ½ comprimido por la mañana y por la tarde.

Semana 3: LUCIDEX 1 comprimido con el desayuno y ½ comprimido con la merienda.

A partir de la cuarta semana se puede continuar el tratamiento con LUCIDEX 1 comprimido con el desayuno y 1 comprimido con la merienda.

La dosis de mantenimiento recomendada es de 2 comprimidos (20 mg) por día.

Alteraciones del movimiento de origen central:

Semana 1: LUCIDEX 1 comprimido por día.

Semana 2: LUCIDEX 2 comprimidos por día.

Semana 3: LUCIDEX 2 a 3 comprimidos por día.

Semana 4 y siguientes: igual a la tercera semana o bien, según responda y tolere el paciente, aumentar hasta 60 mg (6 comprimidos) por día.

Es conveniente tomar los comprimidos con alimentos. La última dosis del día debería tomarse con la merienda alrededor de las 17 h.

Insuficiencia renal: los pacientes con función renal normal o levemente comprometida (creatinina sérica de hasta 130 micromoles/l ó 1,47 mg/dl), no requieren disminución de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 40-60ml/min/1,73m²), la dosis no debe superar los 10 mg diarios. Se carece de la información correspondiente para pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: se carece de información sobre la administración de **Memantina** a pacientes con insuficiencia hepática.

Ancianos: Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día (10 mg dos veces al día), tal como se describe anteriormente.



4321

Niños y adolescentes menores de 18 años de edad: No se ha establecido la seguridad y la eficacia del uso de **Memantina** en este grupo etario.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad o alergia conocida a cualquiera de las sustancias que componen la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

No se recomienda su administración a pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 9 ml/min/1,73m²) debido a que se carece de suficiente información.

Se recomienda administrar con precaución a pacientes epilépticos, con antecedentes de crisis convulsivas o con factores de riesgo para padecer convulsiones.

Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas de los receptores NMDA (como amantadina, ketamina, dextrometorfano), dado que pueden ocurrir reacciones adversas con mayor frecuencia e intensidad, principalmente a nivel del SNC.

Es necesario un control minucioso de los pacientes tratados con **Memantina** ante toda situación en la que pueda elevarse el pH urinario, p.ej. cambios drásticos en la dieta de carnívora a vegetariana, ingesta masiva de agentes alcalinizantes, estados de acidosis tubular renal, infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

Se debe supervisar minuciosamente a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva (clase funcional III-IV de la *New York Heart Association* o NYHA) o hipertensión arterial no controlada, en razón de que sólo se dispone de una cantidad limitada de datos provenientes de ensayos clínicos sobre tales pacientes.

Este medicamento, incluso utilizándolo adecuadamente, puede modificar la capacidad de reacción en la conducción de vehículos o la operación de maquinaria.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA E. GHEVERRIA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
D. LINA M. HRYCIUK
D. DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

Interacciones medicamentosas:

Administrada concomitantemente, la **Memantina** puede:

- aumentar el efecto de los siguientes fármacos: anticolinérgicos, L-dopa, agonistas dopaminérgicos (p.ej. la bromocriptina), antagonistas de los receptores NMDA (con amantadina, ketamina, dextrometorfano: riesgo de psicosis farmacotóxica). Un caso publicado indica peligro potencial al asociarla con fenitoína.
- disminuir el efecto de barbitúricos y neurolepticos.

El tratamiento con los antiespásticos dantroleno o baclofeno puede alterar el efecto de la **Memantina**, haciendo eventualmente necesario ajustar su dosis.

Se recomienda precaución con el uso concomitante de antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Con la asociación de otros fármacos, como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina o nicotina, los cuales utilizan el mismo sistema renal de transporte catiónico que la amantadina, existe peligro potencial de elevación de las concentraciones plasmáticas.

Existe la posibilidad de que disminuya la excreción de hidroclorotiazida, usada tanto en monoterapia como en asociación con otros fármacos, durante la administración concomitante de **Memantina**.

Uso durante el embarazo:

No se dispone de estudios suficientes sobre su uso durante el embarazo. En el animal de experimentación no se observaron indicios de embriotoxicidad ni teratogenia.

Uso durante la lactancia:

Es probable que exista pasaje a la leche materna.

REACCIONES ADVERSAS:

En ensayos clínicos en demencias moderadamente severas a severas la incidencia global de eventos adversos no difirió de aquella descrita para placebo y los eventos adversos fueron de severidad leve a moderada.

Las reacciones adversas comunes (1- 10% o más frecuentes que con placebo) para **Memantina** y placebo respectivamente fueron: alucinaciones (2,0 vs. 0,7%), confusión (1,3 vs. 0,3%), mareos (1,7 vs. 1,0%), cefalea (1,7 vs. 1,4%) y cansancio (1,0 vs. 0,3%).

Las reacciones adversas poco comunes (0,1- 1% y más frecuentes que con placebo) fueron: ansiedad, hipertonia (aumento del tono muscular), vómitos, cistitis y aumento de la libido.

Se han reportado convulsiones especialmente en pacientes con antecedentes de convulsiones.

La siguiente tabla provee información de los eventos adversos (independientemente de si existiera relación causal) más frecuentes (>4% para **Memantina**) que fueron observados en ensayos poblacionales en pacientes con demencia moderadamente severa a severa.

	Memantina (n: 299)	Placebo (n: 288)
Agitación	27 (9,0%)	50 (17,4%)
Injuria	20 (6,7%)	20 (6,9%)
Incontinencia urinaria	17 (5,7%)	21 (7,3%)
Diarrea	16 (5,4%)	14 (4,9%)
Insomnio	16 (5,4%)	14 (5,4%)
Mareos	15 (5,0%)	8 (2,8%)
Cefalea	15 (5,0%)	9 (3,1%)
Alucinaciones	15 (5,0%)	6 (2,1%)
Caidas	14 (4,7%)	14 (4,9%)
Constipación	12 (4,0%)	13 (4,5%)
Tos	12 (4,0%)	17 (5,9%)

SOBREDOSIFICACIÓN:

En un caso de sobredosis con fines suicidas un paciente sobrevivió a una dosis oral superior a 400 mg de **Memantina** con afección del CNS (por ej. Inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, estado pre-convulsivo, somnolencia, estupor y pérdida de conciencia) que se resolvieron sin dejar secuela permanente.



4321

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático.

Tratamiento orientativo inicial:

Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: Vómito provocado o lavado gástrico. Carbón activado (C.A). Purgante salino (45 a 60 minutos después del C.A).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- **Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;**
- **Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde (011) 4300-2115;**
- **Hospital Dr. A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.**

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 10, 14, 20, 28, 30, 40, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo estos tres últimos de uso exclusivo en hospitales.

CONSERVAR AL ABRIGO DEL CALOR (NO MAYOR DE 25°C)

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, "LUCIDEX" DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, Nº 1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54
Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Julio César Marangoni - Farmacéutico.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. CERVERRIA
FARMACÉUTICA
Ma. 11-742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JULIO C. MARANGONI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICA
Ma. 11-832



Bago



4 3 2 1

**Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio
de Salud y Ambiente. Certificado N°:**

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. N°:

LABORATORIOS BAGO S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. LUYCIUK
COORDINADORA TECNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

328



PROYECTO DE PROSPECTO

Lucidex 20 Memantina Clorhidrato 20 mg Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Memantina Clorhidrato (equivalente a 16,62 mg de Memantina) 20 mg. **Excipientes:** Anhídrido Silíceico Coloidal, Lactosa, Estearato de Magnesio, Carboximetilcelulosa Reticulada, Celulosa Microcristalina, Opadry II YS-30-18056 White^(*), Azul Brillante F.C.F Laca Aluminica, Laca Aluminica Verde^(*), Opadry II YS-19-19054 Clear^(*).

^(*) Esta compuesto por: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

^(*) Esta compuesto por: Amarillo de Quinolina W.S. Laca Aluminica, Índigo Carmín Laca Aluminica.

^(*) Esta compuesto por: Hipromelosa, Maltodextrina, Triacetina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidemencial.

Código ATC: N06DX01

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Existe una evidencia cada vez más clara de que el mal funcionamiento de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular en los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la 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 patológicamente elevados que pueden ocasionar disfunción neuronal.

Ensayos clínicos

Un ensayo pivotal de monoterapia en pacientes que padecían enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (puntuación total en el minexamen cognoscitivo -MMSE, *Mini Mental State Examination*- al inicio del estudio 3-14) incluyó un total de 252 pacientes. El estudio mostró los efectos beneficiosos del tratamiento con Memantina respecto al tratamiento con placebo después de 6 meses (análisis de casos observados para el estudio CIBIC-plus -siglas en inglés que corresponden a la escala de impresión de cambio basada en la entrevista del médico más los comentarios del cuidador-: $p = 0,025$; ADCS-ADLsev -siglas en inglés que

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
FARMACIA INDUSTRIAL
FARMACIA INDUSTRIAL
FARMACIA INDUSTRIAL

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
MARINA N. POYCHIK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
M.D. 11.222

Bagó
Ética al servicio de la salud

corresponden al estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer -actividades de la vida diaria-: $p = 0,003$; SIB -siglas en inglés que corresponden a la batería de deterioro grave-: $p = 0,002$).

Un estudio pivotal de Memantina en monoterapia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada (puntuación total MMSE al inicio del estudio de 10 a 22) incluyó a 403 pacientes. Los pacientes tratados con Memantina mostraron un efecto superior a placebo estadísticamente significativo, en las variables principales: ADAS-cog (siglas en inglés que corresponden a la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer-subescala cognitiva) ($p = 0,003$) y CIBIC-plus ($p = 0,004$) en la semana 24 en un análisis con arrastre de la última observación disponible. En otro ensayo de monoterapia en enfermedad de Alzheimer de leve a moderada se aleatorizaron un total de 470 pacientes (puntuación total MMSE al inicio del estudio de 11-23). En el análisis primario definido prospectivamente no se encontró diferencia estadísticamente significativa en las variables primarias de eficacia en la semana 24.

Un metaanálisis de los pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (puntuación total MMSE < 20) de seis estudios en fase III, controlados con placebo, de 6 meses (incluyendo estudios de monoterapia y estudios de pacientes con una dosis estable de un inhibidor de la acetilcolinesterasa), mostró que había un efecto estadísticamente significativo a favor del tratamiento con Memantina en las áreas cognitiva, global y funcional. En los pacientes con un empeoramiento en las tres áreas, los resultados mostraron un efecto estadísticamente significativo de Memantina en la prevención del empeoramiento: el doble de los pacientes tratados con placebo en comparación con los tratados con Memantina mostraron empeoramiento en las tres áreas (21% frente a 11% $p < 0,0001$).

Farmacocinética

Absorción

La absorción de Memantina es completa tras la administración oral. Esta absorción no es afectada por las comidas. Tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan tras 3 a 8 horas luego de la administración oral.

Distribución

Una dosis diaria de 20 mg produce concentraciones plasmáticas en estado estacionario que oscilan entre 70 y 150 ng/ml (0,5-1 micromol) 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 encuentra unida a proteínas plasmáticas.

Biotransformación

En el hombre, aproximadamente el 80% de la Memantina circulante está presente como compuesto inalterado. Los principales metabolitos en humanos son N-3,5-dimetil-gludantan, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroximemantina y 1-nitroso-3,5-dimetiladamantano. Ninguno de estos metabolitos muestra actividad antagonista NMDA. No se ha detectado in vitro metabolismo a través del citocromo P450.

En un estudio con ^{14}C -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 vida media de 60 a 100 horas. En voluntarios con función renal normal, el *clearance* total asciende a 170 ml/min/1,73 m² y parte del *clearance* total renal se logra por secreción tubular.

La función renal también incluye la reabsorción tubular, probablemente mediada por proteínas transportadoras de cationes. El índice de eliminación renal de Memantina puede reducirse entre 7 a 9 veces bajo condiciones de orina alcalina. 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 agentes alcalinizantes gástricos.

Linealidad

Los estudios en voluntarios han demostrado una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis de 10 a 40 mg.

Relación farmacocinética/farmacodinamia

A una dosis de Memantina de 20 mg al día, los niveles en LCR concuerdan con el valor k_i (k_i = constante de inhibición) de Memantina, que es de 0,5 micromol en la corteza frontal humana.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Lucidex 20 se administra con una posología progresiva, que debe adaptarse a las necesidades, la respuesta terapéutica y la tolerancia de cada paciente en particular, por lo que el tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

El esquema posológico recomendado es el siguiente:

Enfermedad de Alzheimer moderada a severa

La dosis diaria de mantenimiento es 1 comprimido recubierto de 20 mg por día.

Para reducir el riesgo de efectos adversos esta dosis debe alcanzarse en forma gradual aumentando de a 5 mg durante las primeras 3 semanas de tratamiento de la siguiente manera:

Semana 1: 5 mg, una vez por día (a la mañana) durante 7 días.

Semana 2: 5 mg, dos veces por día (a la mañana y a la tarde) durante 7 días.

Semana 3: 10 mg a la mañana y 5 mg a la tarde durante 7 días.

A partir de la Semana 4: 20 mg una vez por día.

Modo de administración

Lucidex 20 debe administrarse, siempre a la misma hora. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

Poblaciones especiales**Insuficiencia renal**

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



el esquema de titulación estándar. En pacientes con insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina de 5–29 ml/min), la dosis diaria debe ser de 10 mg/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 se dispone de datos del uso de Memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda la administración de **Lucidex 20** a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de **Lucidex 20** en niños menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes. Embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsiva o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia.

Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas de NMDA como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan en el mismo sistema receptor que Memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente relacionadas con el sistema nervioso central -SNC-) pueden ser más frecuentes o más intensas.

Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario pueden requerir un control riguroso del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de alcalinizantes gástricos. Asimismo, el pH de la orina puede elevarse en estados de acidosis tubular renal o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con historia de infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación III-IV de la *New York Heart Association* o NYHA) e hipertensión no controlada. Debido a esto, sólo se dispone de datos limitados y se debe supervisar atentamente a los pacientes con estas características.

Capacidad de conducción de vehículos y uso de maquinarias

La enfermedad de Alzheimer de moderada a grave afecta por sí misma la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar maquinarias. Además, **Lucidex 20** presenta una influencia leve a moderada sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen las precauciones adecuadas.

Embarazo

No existe experiencia suficiente sobre el uso de Memantina durante el embarazo. Las pruebas con animales indican un potencial para reducir el crecimiento intrauterino a niveles de exposición que son idénticos o ligeramente mayores que los niveles de exposición humana. Igualmente no se recomienda su uso durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Memantina es excretada en la leche materna humana, pero considerando la lipofilia de la sustancia es probable que ello ocurra. Las mujeres que toman Memantina deben suspender la lactancia materna.

Interacciones medicamentosas

Los efectos de la L-Dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar por el tratamiento concomitante con antagonistas NMDA como Memantina. Pueden verse reducidos los efectos de los barbitúricos y los neurolepticos. El empleo simultáneo de Memantina con agentes antiespasmódicos, dantroleno y baclofeno puede alterar su efecto por lo cual habrá que adaptar la dosis.

Se debe evitar la administración concomitante de Memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas de NMDA. Lo mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano. Hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de fenitoína y Memantina.

Otros fármacos como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina, podrían también interaccionar con Memantina y producir un riesgo potencial de niveles plasmáticos aumentados.

Existe la posibilidad de reducción de la excreción de hidroclorotiazida (HCTZ) cuando se coadministra Memantina con HCTZ o cualquier combinación con HCTZ.

En la experiencia poscomercialización, se ha informado de casos aislados de incremento de la razón internacional normatizada (RIN), en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales del tipo de la warfarina. Aunque no se ha establecido relación causal, es aconsejable realizar una monitorización estrecha del tiempo de protrombina o RIN, en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales.

En estudios farmacocinéticos a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sanos, no se han observado interacciones relevantes 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 los citocromos CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, ni las enzimas flavina monooxigenasa y epóxido hidrolasa in vitro.

REACCIONES ADVERSAS

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia leve a grave, en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con Memantina 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 moderadas 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%), constipación (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4,1% frente a 2,8%).

Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla proceden de los ensayos clínicos realizados con Memantina y la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Muy raras	Vértigo Trastornos del equilibrio Alteración de la marcha Convulsiones
Trastornos inmunológicos	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Constipación Vómitos Pancreatitis ²
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes No conocida	Pruebas de función hepática elevadas Hepatitis
Infecciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos vasculares	Frecuente Poco frecuentes	Hipertensión Trombosis venosa/tromboembolismo
Trastornos generales	Frecuentes Poco frecuentes	Dolor de cabeza Fatiga
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Somnolencia Confusión Alucinaciones ¹ Reacciones psicóticas ²

¹ Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.
² Se han notificado casos aislados en la experiencia poscomercialización.

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

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios a corto plazo en ratas, Memantina, al igual que otros antagonistas del NMDA, indujo vacuolización neuronal y necrosis (lesiones de Olney) únicamente tras dosis que producían picos muy altos de concentraciones séricas. La ataxia y otros signos preclínicos precedieron a la vacuolización y a la necrosis. Como estos efectos no se observaron en roedores ni en no roedores en estudios a largo plazo, se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Se observaron cambios oculares en estudios de toxicidad de dosis repetidas en roedores y perros, pero no en monos. Los exámenes específicos oftalmoscópicos realizados en estudios clínicos con Memantina no revelaron cambios oculares.

En roedores se observó fosfolipidosis en macrófagos pulmonares producida por la acumulación de Memantina en lisosomas. Este efecto se ha observado en otros principios activos con propiedades anfifílicas catiónicas. Existe una posible relación entre esta acumulación y la vacuolización observada en los pulmones. Este efecto se observó solamente en roedores a dosis altas. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

Sólo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización.

Síntomas

Sobredosis relativamente altas (200 mg y 105 mg/día durante 3 días respectivamente) se han asociado tanto 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 conocidas 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 SNC presentando coma durante 10 días con 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 SNC tales como inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, propensión a presentar convulsiones, 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 fármaco de forma apropiada, por ejemplo: lavado gástrico, carbón activado (interrupción de la recirculación enterohepática potencial), acidificación de la orina, diuresis forzada.

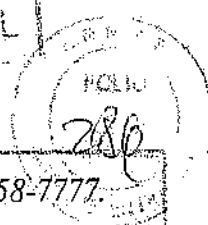
En caso de aparición de signos y síntomas de sobrestimulación general del SNC, se debe considerar llevar a cabo un tratamiento clínico sintomático cuidadoso.

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,

8 3 2 6

ORIGINAL



- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 // 4658-7777.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 60, 100, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de color celeste, siendo las tres (3) últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

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

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, "Lucidex 20" 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.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA M. SCHNEIDER
FARMACÉUTICA
Ms. 11.232

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
MADINA M. HRYC
COORDINADORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA 
Ms. 11.232