

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	LUCIDEX® 10 (Memantina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	10 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 2 ó 4 blísteres de PVC/AL/PVDC con 15 comprimidos recubiertos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIOS BAGÓ S. A., La Habana, Cuba.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIOS BAGÓ S. A., Buenos Aires, Argentina.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-09-155-N06
<b>Fecha de Inscripción:</b>	19 de agosto de 2008
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Clorhidrato de memantina	10,0 mg
Lactosa	130,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

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

### Contraindicaciones:

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

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

### Precauciones:

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.

Uso en embarazo y lactancia

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.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

No se recomienda su administración a pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 9 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) 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.

#### **Efectos indeseables:**

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, hipertensión (aumento del tono muscular), vómitos, cistitis y aumento de la libido.

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

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.

	<b><u>Memantina (n: 299)</u></b>	<b><u>Placebo (n: 288)</u></b>
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 (4,9%)
Mareos	15 (5,0%)	8 (2,8%)
Cefalea	15 (5,0%)	9 (3,1%)

Alucinaciones	15 (5,0%)	6 (2,1%)
Caídas	14 (4,7%)	14 (4,9%)
Constipación	12 (4,0%)	13 (4,5%)
Tos	12 (4,0%)	17 (5,9%)

### **Posología y modo de administración:**

Cada Comprimido Recubierto ranurado de LUCIDEX 10 contiene Memantina Clorhidrato 10 mg.

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

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:

Enfermedad de Alzheimer moderadamente severa a severa y trastornos neurocognitivos:

Semana 1: LUCIDEX 10 ½ comprimido por la mañana.

Semana 2: LUCIDEX 10 ½ comprimido por la mañana y por la tarde.

Semana 3: LUCIDEX 10 1 comprimido con el desayuno y ½ comprimido con la merienda.

A partir de la cuarta semana se puede continuar el tratamiento con LUCIDEX 10 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 10 1 comprimido por día.

Semana 2: LUCIDEX 10 2 comprimidos por día.

Semana 3: LUCIDEX 10 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.

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 40-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), 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.

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.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

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 neurolépticos.

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 en Embarazo y lactancia:**

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.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

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

### **Sobredosis:**

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

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).

### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: N06DX01 Otras drogas antidemencia

Acción 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 Mini Mental State Examination (MMSE) basal 3- 14) mostró efecto beneficioso del tratamiento con Memantina en comparación con placebo en un período 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 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) 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 ( $p=0.17$ ).

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Absorción: Memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 100%. Tmax 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  $\mu$ 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-hidroximemantina, y 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantane. 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 <sup>14</sup>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 renal normal, el clearance total (Cl<sub>tot</sub>) alcanza 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup>), 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  $\mu$ mol en corteza frontal humana.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de noviembre de 2019.