CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Fórmulas

LIRPAN PLUS 14/10: cada cápsula de liberación prolongada contiene: memantina clorhidrato 14 mg; donepecilo clorhidrato 10 mg; Excipientes: Núcleo de microtableta: hidroxipropilmetilicelulosa K100 14,000 mg; hidroxipropileclulosa 1,400 mg; fosfato tricálcico 40,320 mg; dióxido de silicio coloidal 0,350 mg; talco 1,050 mg; estearato de magnesio 0,700 mg; cubierta de microtableta: opadry EC 5,825 mg (etilicelulosa 3,000 mg; talco 1,165 mg; hidroxipropilmetilicelulosa 1,194 mg; trietilicitrato 0,466 mg); hidroxipropilmetilicelulosa E6 0,175 mg; Granulado: almidón de maiz 18,000 mg; povidona K30 3,600 mg; celulosa microcristalina 55,980 mg; croscarmelosa sódica 6,000 mg; talco 3,400 mg; estearato de magnesio 1,200 mg. Cápsula: colorante amarillo coaso (C1 15985) 0,1900 mg; colorante rojo Allura FD&C № 40 (C1 16035) 0,0084 mg; dióxido de titanio 0,3798 mg; gelatina 75,4218 mg

LIRPAN PLUS 28/10: cada cápsula de liberación prolongada contiene: memantina cobridirato 28 mg; donepecilo ciorhidrato 10 mg; Excipientes: Núcleo de microtableta: hidroxipropilmetilicelulosa K100 28,000 mg; hidroxipropilecelulosa 2,800 mg; fosfato iricálcico 80,640 mg; dióxido de silicio colodal 0,700 mg; talco 2,100 mg; estearato de magnesio 1,400 mg; Cubierta de microtableta: opadry EC 11,650 mg (etilicelulosa 6,000 mg; talco 2,333 mg; hidroxipropilmetilicelulosa E6 0,350 mg; Granulado: almidón de maiz 18,000 mg; povidona K3,060 mg; celulosa microcristalina 54,160 mg; croscarmelosa sódica 6,000 mg; talco 3,000 mg; celulosa microcristalina 54,160 mg; croscarmelosa sódica 6,000 mg; hidroxipropilmetilicelulosa 2,000 mg; croscarmelosa sódica 6,000 mg; talco 3,000 mg; celulosa microcristalina 54,160 mg; croscarmelosa sódica 6,000 mg; talco 3,000 mg; celulosa microcristalina 54,160 mg; croscarmelosa sódica 6,000 mg; talco 3,000 mg; celulosa microcristalina 54,160 mg; croscarmelosa sódica 6,000 mg; talco 3,000 mg; colorante amaranto (CI 16185) 0,0033 mg; dióxido de titanio 0,4927 mg; gelatina 75,4288 mg.

Acción Terapéutica: Antidemencial. Código ATC: N06DA52

Indicaciones
LIRPAN PLUS está indicado para el tratamiento de la demencia del tipo Alzheimer de
moderada a grave en pacientes que se mantienen estables con:
• clorhidrato de memantina (10 mg dos veces al día o 28 mg de liberación prolongada
una vez al día) y clorhidrato de donepecilo 10 mg.
• clorhidrato de memantina (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una
vez al día) y clorhidrato de donepecilo 10 mg (en pacientes con deterioro renal grave).

Acción Farmacológica
Las cápsulas de LIRPAN PLUS contienen dos medicamentos aprobados: clorhidrato de memaritina de liberación prolongada y clorhidrato de donepecilo. Se postula que cada uno de estos medicamentos tiene un mecanismo diferente en la enfermedad de

Alzneimer.
Memantina

Se ha establecido la hipótesis de que la activación persistente de los receptores NMDA
del sistema nervioso central por parte del glutamato, aminoácido excitador, contribuye a
los sintomas de la enfermedad de Alzheimer. Se ha postulado que la memantina ejerce su
efecto terapéutico mediante su acción como antagonista no competitivo (canal ablerdo)
de los receptores NMDA de afinidad leve a moderada que se une preferentemente a los
canales de catión operados por los receptores NMDA. No hay indicios de que la memantina prevenga o demore la neurodegeneración en los pacientes con enfermedad de
Alzheimer.

Deseneción

Alzheimer.

Donepecilo

Las teorías actuales acerca de la patogenia de los signos y síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer atribuyen algunos de estos a una deficiencia de la neurotransmisión colinérgica. Se postula que el donepecilo ejerce su efecto terapéutico al mejorar la función colinérgica. Esto se logra al aumentar la concentración de acetilcolina en el sistema nervioso central mediante la inhibición reversible de su hidrólisis por la acetilcolinesterasa. No hay indicios de que el donepecilo prevenga o demore la neurodegeneración en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Farmacocinética Clorhidrato de memantina

Farmacocinética Clorhidrato de memantina Clorhidrato de memantina se absorbe bien después de la administración oral y exhibe una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica. Se excreta principalmente en la orina, sin modificaciones, y posee una vida mediá de eliminación terminal de entre 60 y 80 horas, aproximadamente. En un estudio donde se comparaban 28 mg una vez al dia de clorhidrato de memantina, los valores de Cmáx. y AUCO-24 fueron un 48% y un 33% mayores con el régimen de administración de dosis de clorhidrato de memantina, los valores de Cmáx. y AUCO-24 fueron un 48% y un 33% mayores con el régimen de administración de dosis de clorhidrato de memantina de liberación prolongada, respectivamente. Absorción Después de la administración de múltiples dosis de clorhidrato de memantina de liberación prolongada, las concentraciones máximas de la memantina se alcanzan entre 9 y 12 horas, aproximadamente, después de las dosis. Después de la administración de una dosis única, no hay diferencia en la exposición a la memantina, en función de la Cmáx. o del AUC, respecto del clorhidrato de memantina de liberación prolongada cuando el medicamento se administra con o sin alimentos. No obstante, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan alrededor de 18 horas después de la administración con alimentos frente a aproximadamente 25 horas después de la administración con alimentos frente a aproximadamente 25 horas después de la deministración con alimentos frente a aproximadamente 25 horas después de la administración con alimentos frente a aproximadamente 25 horas después de la administración con alimentos frente a aproximadamente 25 horas después de la deficación de la memantina es de 9 a 11 l/kg y la unión a proteínas plasmáticas es baja (45%). Metabolismo

El volunteri medicas es baja (45%).

Metabolismo
La memantina experimenta un metabolismo hepático parcial. El sistema de la enzima
hepática microsómica CYP450 no juega un papel importante en el metabolismo de la
memantina.

Eliminación
La memantina se excreta principalmente en la orina, sin modificaciones, y posee una vida
media de eliminación terminal de entre 60 y 80 horas, aproximadamente. Alrededor del

Posología y Modo de administración
Dosis recomendada
Los pacientes que se mantienen estables con clorhidrato de memantina (10 mg dos
veces al día o 28 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepecilo
10 mg pueden cambiar a LIRPAN PLUS 28 mg/10 mg, administrado una vez al día por la
noche. El paciente debe empezar a tomar LIRPAN PLUS el día posterior a la última dosis
de clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepecilo administrados por separado.
Sí el paciente omite una dosis única de LIRPAN PLUS, debe tomar la siguiente dosis
según lo programado, sin duplicar la dosis. Información de administración LIRPAN PLUS puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de LIRPAN PLUS se deben tragar enteras. Las cápsulas de LIRPAN PLUS no se deben abrir, masticar ni tritura

Administración de dosis a pacientes con deterioro renal grave Los pacientes con deterioro renal grave (clearance de creatinina de 5 a 29 ml/min, de acuerdo con la ecuación de Cockorfo-Gault) que se mantienen estables con clorhidrato de memantina (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepecijo 10 mg pueden cambiar a LIRPAN PLUS 14 mg/10 mg, administrado una vez al día.

Contraindicaciones
LIRPAN PLUS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al
clorhidrato de memantina, al clorhidrato de donepecilo, a los derivados de la piperidina
o a cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación. Advertencias y Precauciones

Advertencias y Precauciones
-Anestesia
Al ser un inhibidor de la colinesterasa, es probable que el clorhidrato de donepecilo
intensifique la relajación muscular del tipo inducido por suxametonio durante la anestesia.
-Afecciones cardiovasculares
Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener
efectos vagotónicos en los nódulos sinoauricular y ventriculoauricular. Estos efectos
pueden manifestarse como bradicardia o bioque cardiaco en pacientes con o sin
anomalias subyacentes conocidas en la conducción cardiaca. Se han notificado
episodios de sincope en asociación con el uso del clorhidrato de donepecilo.
-Enfermedad de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal
Mediante su acción primaria, se espera que los inhibidores de la colinesterasa aumenten
la secreción de ácido gástrico debido a la mayor actividad colinérgica. Los estudios
clínicos sobre el clorhidrato de donepecilo con una dosis de 5 mg/día a 10 mg/día no
mostraron un aumento, en relación con el placebo, en la incidencia de la enfermedad de
úlcera péptica ni la hemorragia gastrointestinal. Se debe controlar atentamente a los
pacientes tratados con LIRPAN PLUS para detectar sintomas de hemorragia gastrointestinal activa u oculta, especialmente en el caso de pacientes con un mayor riesgo de
desarrollar úlceras, p. el, los que tienen antecedentes de enfermedad ulcerosa o los que
reciben de manera simultánea antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
-Náuseas y vómitos

Se ha demostrado que, una vez iniciada su administración y como consecuencia de sus
propiedades farmacológicas, el clorhidrato de donepecilo produce diarrea, náuseas y
vómitos. Si bien, en la mayoría de los casos, estos efectos tueron leves y temporarios, a
veces con una duración de entre una y tres semanas, y se resolvieron durante el uso
continuo del clorhidrato de donepecilo, se debe observar atentamente a los pacientes en
el inicio del tratamiento.

continuo del ciorhidrato de donepecilo, se debe observar atentamente a los pacientes en el inicio del tratamiento.

-Afecciones genitourinarias
Si bien esto no se observó en los estudios clínicos del ciorhidrato de donepecilo, los parasimpaticomiméticos pueden provocar la obstrucción de la vía de salida vesicular. Las afecciones que elevan el pH de la orina disminuyen la eliminación urinaria de memantina, esto da lugar a mayores niveles plasmáticos de memantina.

-Convulsiones
Se cree que los parasimpaticomiméticos, incluido el clorhidrato de donepecilo, tienen cierto potencial para provocar convulsiones generalizadas. No obstante, las convulsiones pueden ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

-Afecciones pulmonares
Debido a su acción parasimpaticomimética, los inhibidores de la colinesterasa se deben recetar con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

LIRPAN PLUS contiene Eritrosina como colorante.

cipatrictiva.

LIRPAN PLUS contiene Eritrosina como colorante.

Interacciones medicamentosas

Clorhidrato de memantina

Uso con inhibidores de la colinesterasa

La administración simultánea de memantina con el inhibidor de la AChE, el clorhidrato de donepecilo, no afectó la farmacocinética de ninguno de los compuestos. Además, la memantina no afectó la inhibición de la AChE por parte del donepecilo. En un estudio clínico controlado de 24 semanas en pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave, el perfil de eventos adversos observado con una combinación de memantina de liberación inmediata y donepecilo fue similar al del donepecilo solo.

Electo de la memantina sobre el metabolismo de otros fármacos

En estudios in vitro realizados con sustratos de marcadores de enzimas CYP450 (CYP1A2, -2A6, -2C9, -2E1, -3A4), se observo una inhibición mínima de estas enzimas por parte de la memantina. Asimismo, los estudios in vitro indican que con concentraciones que superan las asociadas a la eficacia, la memantina no induce las isoenzimas del citicoromo P450 CYP1A2, -2C9, -2E1 ni 3A4). No se previn interacciones farmacocinéticas con los fármacos metabolizados por estas enzimas.

Se llevaron a cabo estudios de farmacocinética para evaluar el potencial de interacción de la memantina con la warfarina y el bupropión. La memantina no afectó la farmacocinética de sustrato de CYP256 bupropión, ni de su metabolito hidroxi bupropión. Además, la memantina se ellimina principalmente por via renal y no se prevé que los fármacos que sean sustratos y/o inhibidores del sistema del CYP450 alteren la farmacocinética de la memantina ne astado estacionario.

Fármacos eliminados mediante mecanismos renales

en estado estacionario.

Fármacos eliminados mediante mecanismos renales

Puesto que la memantina se elimina, en parte, mediante la secreción tubular, la
administración simultánea de fármacos que emplean el mismo sistema de transporte
catiónico renal, incluidos hidroctorotiazida (HCTZ), triamtereno (TA), metformina,
cimetidina, ranitidina, quinidina y nicotina, podría provocar, potencialmente, una alteración
en los niveles plasmáticos de ambos agentes. Sin embargo, la administración simultánea
de ciorhidrato de memantina y HCTZ/TA no afectó la biodisponibilidad de la memantina i
de TA, y la biodisponibilidad de HCTZ fue un 20% menor. Asimismo, la administración

muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administre LIRPAN PLUS a madres en período de lactancia.

<u>Uso pediátrico</u> No se han establecido la seguridad ni la eficacia de LIRPAN PLUS en pacientes pediátricos.

48% del fármaco administrado se excreta sin modificaciones en la orina; el resto se convierte principalmente en tres metabolitos polares que poseen un nivel minmo de actividad antagonista de los receptores NMDA: el conjugado N-glucurónido, 6-hidroxi-memantina y memantina 1-nitroso-deaminada. Un 74% en total de la dosis administrada se excreta como la suma del fármaco original y del conjugado N-glucurónido. El clearance renal implica la secrección tubular activa moderada por la reabsorción tubular dependiente del pH. cocinética en poblaciones especiales

Farmacocinética en poblaciones especiales Deterioro renal La farmacocinética de la memantina se evaluó después de la administración por vía oral de una dosis única de 20 mg de clorhidrato de memantina en 8 sujetos con deterioro renal leve (clearance de creatinina, CLcr, >50-80 ml/min), 8 sujetos con deterioro renal moderado (CLcr 30-49 ml/min), 7 sujetos con deterioro renal grave (CLcr 5-29 ml/min) y 8 sujetos sanos (CLcr >80 ml/min) respecto de quienes se intentó que fueran similares, en la mayor medida posible, a los sujetos con deterioro renal en cuanto a su edad, peso sexo. La mediana del AUC_{0-∞} aumentó un 4%, 60% y 115% en los sujetos con deterioro renal leve, moderado y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con deterioro renal leve, moderado y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con deterioro renal leve, moderado y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos.

Deterioro hepático
La farmacocinética de la memantina se evaluó después de la administración por vía oral de dosis únicas de 20 mg en 8 sujetos con deterioro hepático moderado (Clase B según la escala Child-Pugh, puntuación de 7 a 9) y 8 sujetos similares a los sujetos con deterioro hepático en cuanto a su edad, peso y sexo. No hubo cambios en la exposición a la memantina (en función de la Cmäx. y del AUC) en los sujetos con deterioro hepático moderado en comparación con los sujetos sanos. Sin embargo, la vida media de eliminación terminal aumentó aproximadamente un 16% en los sujetos con deterioro hepático moderado en comparación con los sujetos sanos. No se evaluó la farmacocinética de la memantina en pacientes con deterioro hepático grave.

uués de la administración de dosis múltiples de clorhidrato de memantina 20 mg por la exposición de las mujeres fue aproximadamente un 45% mayor que la de los pres, pero no hubo diferencias en la exposición cuando se tuvo en cuenta el peso

día, la exposición de las mujeres fue aproximadamente un 45% mayor que la dé los hombres, pero no hubo diferencias en la exposición cuando se tuvo en cuenta el peso corporal.

Personas de edad avanzada
La farmacocinética de la memantina es similar entre sujetos jóvenes y de edad avanzada.
Ciorhidrato de donepecilo
La farmacocinética de la memantina es similar entre sujetos jóvenes y de edad avanzada.
Ciorhidrato de donepecilo
La farmacocinética de donepecilo es lineal en un rango de dosis de 1 a 10 mg administrados una vez al día. La velocidad y el grado de absorción de los comprimidos de clorhidrato de donepecilo nos even influenciados por la ingesta de alimentos.
El donepecilo se absorbe con una biodisponibilidad oral relativa del 100% y alcanza la soncentraciones plasmáticas máximas en 3 a 4 horas.
La vida media de eliminación del donepecilo es de alrededor de 70 horas, y el clearance plasmático aparente (CIF) medio es de 0,13 a 0,19 l/h/kg. Después de la administración de dosis múltiples, donepecilo se acumula en plasma entre 4 y 7 veces, y el estado estacionario se alcanza en 15 días. El volumen en estado estacionario de la distribución es de 12 a 16 l/kg. El donepecilo se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a albúminas (alrededor del 75%) y a alfa-1-glucoproteína ácida (alrededor del 72%) en el rango de concentración de 2 a 1000 ng/ml.
El donepecilo se excreta intacto en orina y también extensamente metabolizado a cuatro metabolitos menores, que no han sido identificados en su totalidad. El donepecilo es metabolitos menores, que no han sido identificados en su totalidad. El donepecilo es metabolitos menores, que no han sido identificados en su totalidad. El donepecilo es metabolitos menores, que no han sido identificados en su totalidad. El donepecilo es metabolitado por las isoenzimas de CVP 450 2D6 y 3A4 y sufre la glucuronidación. Luego de la administración de donepecilo en administración de donepecilo es excreta en terre en su totalidad. El donepecilo en m

de direpesa.

Edad

No se realizaron estudios formales de farmacocinética para evaluar las diferencias relativas a la edad en la farmacocinética del clorhidrato de donepecilo. El análisis de la farmacocinética poblacional sugirió que el clearance de donepecilo de los pacientes disminuye con el aumento de la edad. En comparación con los sujetos de 65 años, los sujetos de 90 años tienen una disminución de 17% en el clearance, mientras que los sujetos de 40 años tienen un aumento del 33% en el clearance. El efecto de la edad en el donepecilo puede no ser clínicamente significativo.

Sexo v raza. donepecilo puede no ser clínicamente significativo. <u>SEXO Y 1828</u>

No sé realizaron estudios de farmacocinética específicos para investigar los efectos del sexo y de la raza en la eliminación del clorhidrato de donepecilo. No obstante, los análisis de farmacocinética retrospectivos y los análisis de la farmacocinética poblacional sobre las concentraciones plasmáticas de donepecilo medidas en pacientes con enfermedad de Alzheimer indican que ni el sexo ni la raza (japonesa y caucásica) afectaron el clearance del donepecilo. <u>Peso corporal</u>
Se observo una relación entre el peso corporal y el clearance. En un rango de pesos corporales de 50 kg a 110 kg, el clearance aumento de 7,77 l/h a 14,04 l/h, con un valor de 10 l/h respecto de las personas de 70 kg.

simultánea del clorhidrato de memantina con el fármaco antihiperglucémico (gliburida y clorhidrato de metformina) no afectó la farmacocinética de la memantina, la metformina ni la gliburida. Además, la memantina no modificó el efecto hipoglucemiante en suero de gliburida y clorhidrato de metformina, lo que indicó la ausencia de una interacción farmacodinámica.

la gliburida. Además, la memantina no modificó el efecto hipoglucemiante en suero de gliburida y clorhidrato de metformina, lo que indicó la ausencia de una interacción farmacodinámica.

Fármacos con una alta unión a las proteínas plasmáticas

Puesto que la unión de la memantina a proteínas plasmáticas es baja (45%), resulta poco probable que se produzca interacción alguna con fármacos que tengan una alta unión a proteínas plasmáticas, como la warfarina y la digoxina.

Uso de memantina con fármacos que alcalinizan la orina.

El clearance de la memantina se redujo un 80% aproximadamente en condiciones de orina alcalina con un pH de 8. Por lo tanto, las alteracciones en el pH de la orina hacía el estado alcalina pueden conducir a una acumulación del fármaco con un posible aumento de las reacciones adversas. El pH de la orina se ve alterado por la dieta, los fármacos (p. ej. inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y la condición clínica del paciente (p. ej., acidosis tubular renal o infecciones graves de las vías urinarias). Por lo tanto, la memantina e debe utilizar con precaución en estos casos.

Uso de memantina con otros antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA) Todavía no se ha evaluado de manera sistemática el uso combinado del clorhidrato de donepacillo cilecto del clorhidrato de donepacillo se composibilizar a través de CYP3A4 (p. ej., cisaprida, terfenadina) o de CYP2D6 (p. ej., mipramina). No obstante, los estudios in vitro demuestran una baja unión a estas enzimas (valor medio de Ki de aproximadamente 50 a 130 µM) que, dadas las concentraciones plasmáticas et estudios in vitro, donepecilo cemuestra indicios escasos o nulos de inhibición directa de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 con las concentraciones clínicas pertinentes.

Se desconoce si el clorhidrato de donepecillo tiene algún potencial de inducción enzimática. Se evaluó el potencial de interacción del clorhidrato de donepecilo con teofilina, cimetidina, waráririna, digoxina y ketoconacio el estudios farmacocinéticos formales. No se

fármacos. Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del clorhidrato de donepecilo. Se ha demostrado en estudios farmacocineticos formales que la administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta de manera significativa el metabolismo del ciorhidrato de donepecilo. Un estudio in vitro demostró que el donepecilo no es un sustrato de la glucoproteína P. Efecto de fármacos inhibidores de la CVP2D6. Se identificó un efecto mínimo de los inhibidores de CYP2D6 (p.e): quinidina) en un análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmáticas de donepecilo medidas en pacientes con enfermedad de Alzheimer. El clearance del donepecilo se redujo aproximadamente un 17% en pacientes tratados con 10 o 23 mg en combinación con un inhibidor conocido del CYP2D6. Este resultado coincide con la conclusión de que CYP2D6 es una vía metabólica menor del donepecilo. Efecto de fármacos inhibidores o inductores del CYP3A4.

Efecto de fármacos inhibidores o inductores del CYP3A4 Los inhibidores de CYP3A4 (p.ej: ketoconazol), inhiben el metabolismo de donepecilo in

Los inhibidores de CYP3A4 (p.ej: ketoconazol), inniben el metapolismo de dollapecilo mytro.

Los inductores del CYP3A4 (p.ej: fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampina y fenobarbital) podrán aumentar la velocidad de eliminación de donepecilo.

Fármacos con una alta unión a las proteinas plasmáticas.

Se realizaron estudios de desplazamiento de fármacos in vitro entre este fármaco de alta unión (96%) y otros fármacos, como furosemida, digoxina y warfarina. Con concentraciones de 0,3 a 10 microgramos/ml, el clorhidrato de donepecilo no afecto la unión de furosemida, (6 microgramos/ml), il goxina (2 ng/ml) ni warfarina (3 microgramos/ml), a la albúmina humana. De manera similar, la unión del clorhidrato de donepecilo a la albúmina humana no se vio afectada por furosemida, digoxina ni warfarina.

Uso de donepecilo con anticolinérgicos

Debido a su mecanismo de acción, los inbibidores de la colinesterasa, incluido el clorhidrato de donepecilo, ienen el potencial de interfetir en la actividad de los medicamentos anticolinérgicos. to de donepecilo, tienen el potencial de l'interiorio de la colinesterasa anticolinérgicos.
Uso de donepecilo con parasimpaticomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa.
Se prevé un efecto sinérgico cuando los inhibidores de la colinesterasa, incluid clorhidrato de donepecilo, se administran de manera concomitante con suxametro bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos como el betanecol.

Embarazo No existen estudios adecuados ni bien controlados de clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepecilo en mujeres embarazadas. LIRPAN PLUS debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

Clorhidrato de memantina

La memantina administrada por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis no fue teratógena hasta las dosis máximas evaluadas (18 mg/kg/día en las ratas y 30 mg/kg/día en las conejas, que equivalen a 6 y 21 veces, respectivamente, la dosis de memantina en la dosis máxima recomendada en seres humanos [maximum recommended human dose, MRHD] de LIRRAN PLUS [28 mg/10 mg por día] sobre una base de mg/m²). Se observaron una ligera toxicidad materna, disminuciones en el peso de las crías y una mayor incidencia de vértebras cervicales no osificadas con una dosis oral de 18 mg/kg/día en un estudio en el que se administró memantina oral a ratas desde el período previo al apareamiento hasta después del parto. También se observaron una ligera toxicidad materna y disminuciones en el peso de las crías con esta dosis en un estudio en el que las ratas fueron tratadas desde el día 15 de la gestación hasta el período posterior al parto. La dosis sin efectos respecto de estos efectos fue de 6 mg/kg, que es 2 veces la MRHD de LIRPAN PLUS sobre una base de mg/m². Clorhidrato de donepeccilo

LIRPAN PLUS sobre una base de mg/m².
Clorhidrado de donspecilo

La administración oral de donepecilo a ratas y conejas preñadas durante el período de
organogénesis no produjo efectos teratógenos con dosis de hasta 16 mg/kg/día (aproximadamente 15 veces la dosis de donepecilo en la MRHD de LIRPAN PLUS sobre una base de
mg/m²) y 10 mg/kg/día (aproximadamente 7 veces la MRHD sobre una base de mg/m²),
respectivamente. La administración oral de donepecilo (1, 3, 10 mg/kg/día) a ratas durante
la etapa final de la gestación y toda la lactancia hasta el destete produjo un aumento en los
mortinatos y redujo la sobrevida de las crias hasta el deste produjo un aumento en la
más alta. La dosis sin efectos de 3 mg/kg/día equivale aproximadamente a 3 veces la dosis
de donepecilo en la MRHD de LIRPAN PLUS sobre una base de mg/m². 4

Trastornos del sistema nervioso Cefalea

Somnole Trastornos psiquiátricos Ansiedad Depresión

Accidente

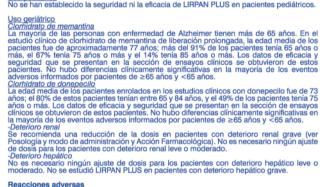
nfección

C

EPD OF EET VIII

de liberación prolongada

Dolor de espalda



Reacciones adversas
Las siguientes reacciones adversas serias se analizan a continuación y en otras secciones del prospecto.
Afecciones cardiovasculares.
Enfermedad de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal.
Náuseas y vómitos.
Afecciones genitourinarias.
Convulsiones.

* Afecciones pulmonares.

* Afecciones pulmonares.

Experiencia en ensayos clínicos
Puesto que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los indices observados en los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar los índices que se observan en la práctica. Clorhidrato de memantina
El clorhidrato de memantina
El clorhidrato de memantina
El clorhidrato do nplacebo en 676 pacientes con demencia del tipo Alzheimer de moderada a grave (341 pacientes tratados con una dosis de memantina de 28 mg/día y 335 pacientes tratados con placebo) durante un período de tratamiento de 24 semanas como máximo. De los pacientes aleatorizados, 236 de los tratados con memantina 28 mg/día y 227 de los tratados con placebo recibieron dosis estables de donepecilo durante 3 meses antes de la selección.
Reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación con el clorhidrato de memantina de liberación

tratados con placebo recibieron dosis estables de donepecilo durante 3 meses antes de la selección. Reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación con el clorhidrato de memantina de liberación prolongada, la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 10% y del 6% en le grupo que recibia dosis de 28 mg/dia de clorhidrato de memantina de liberación prolongada y en el grupo de placebo, respectivamente. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la discontinuación del tratamiento en el grupo tratado con clorhidrato de memantina de liberación prolongada fue la de mareos, con un indice del 1,5%. Reacciones adversas más frecuentes con el clorhidrato de memantina Las reacciones adversas más frecuentes con el clorhidrato de memantina de liberación prolongada en pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave, definidas como las que se presentaron con una frecuencia de, al menos, el 5% en el grupo de lochidrato de memantina de liberación prolongada y con una frecuencia mayor que la del placebo, fueron cefalea, diarrea y mareos.

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas que se produjeron con una incidencia ≥ 2% en el grupo de confiderato de memantina de liberación prolongada y cuyo indice fue mayor en comparación con el placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas con el clorhidrato de memantina de liberación prolonga da en pacientes con enfermedad de Alzhelmer de moderada a grave

Reacción adversa (n = 335) 28 mg (n = 341)Trastornos gastrointestinales Estreñimi

Vómitos

Infecciones e infestaciones **Exploraciones complementarias** Aumento de peso

5		
Somnolencia	1	2
Mareos	1	2
Depresión	1	2
Confusión	1	2
Inestabilidad afectiva	1	2

squeléticos y del tejido co

Trastorno de la personalidad Piel y faneras Sistema urogenital

Incontinencia urinaria

Incontinen

Forma de conservación - Conservar entre 15 y 30°C, al abrigo de la luz - Mantener alejado del alcance de los niños. Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico. ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. Certificado N°58.409. Laboratorios CASASCO S.A.I.C. - Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Lea esta Información para el Paciente antes de comenzar a tomar LIRPAN PLUS y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Presentación: envases con 30 cápsulas de liberación prolongada. Fecha de última revisión: junio de 2017

¿Qué es LIRPAN PLUS y para qué se usa?

• LIRPAN PLUS es un medicamento de venta con receta que se utiliza para tratar la demencia de moderada a grave en personas con Enfermedad de Alzheimer. LIRPAN PLUS contiene 2 medicamentos, memantina HCI, un antagonista de los receptores NMDA, y donepecilo HCI, un inhibidor de la acetilicolinesterasa. LIRPAN PLUS está destinado a personas que pueden recibir determinadas dosis de memantina HCI y donepecilo HCI.

• No se sabe si LIRPAN PLUS si

• tiene alergia a la memantina HCI, al donepecilo HCI, a medicamentos que contengan

vo tome LIRPAN PLUS si

• tiene alergia a la memantina HCI, al donepecilo HCI, a medicamentos que contengan piperidinas o a cualquiera de los ingredientes de LIRPAN PLUS.

Antes de usar LIRPAN PLUS

Antes de recibir LIRPAN PLUS, cuéntele a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

• Tiene problemes exificas incl.

médicas, incluso si usted:

* Tiene problemas cardíacos, incluido un pulso irregular, lento o rápido.

* Tiene asma o problemas respiratorios.

* Tiene comulsiones.

* Tiene comulsiones.

* Tiene problemas renales o en la vejiga.

* Tiene problemas hepáticos,

* Tiene programados procedimientos quirúrgicos, odontológicos o médicos de otro tipo

Trastornos renales y urinarios Incontinencia urinaria Clorhidrato de donepecilo
Reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación con el clorhidrato de donepecilo
En ensayos clínicos controlados de clorhidrato de donepecilo, el indice de discontinuación
debido a reacciones adversas respecto de pacientes tratados con clorhidrato de donepecilo
fue del 12%, aproximadamente, en comparación con el 7% respecto de pacientes tratados
con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la discontinuación,
definidas como las que se produjeron en, al menos, el 2% de los pacientes que recibieron
clorhidrato de donepecilo y con una incidencia que, al menos, duplicaba la observada con el
placebo, fueron anorexia (2%), nauseas (2%), diarrea (2%) e infección de las vias urinarias
(2%). (2%). Reacciones adversas más frecuentes con el clorhidrato de donepecillo en ensayos clínicos controlados en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave, definidas como las que se presentaron con una frecuencia de, al menos, el 5% en el grupo de clorhidrato de donepecillo en ensayos clínicos controlados en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave, definidas como las que se presentaron con una frecuencia de, al menos, el 5% en el grupo de clorhidrato de donepecilo y con un indice que fue, como mínimo, dos veces el del placebo, fueron diarrea, anorexia, vémitos, náuseas y equimosis. Las reacciones adversas más frecuentes informadas con el clorhidrato de donepecilo en ensayos clínicos controlados en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada fueron insomnio, calambres musculares y cansancio.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas que se produjeron con una incidencia ≥ 2% en el grupo de clorhidrato de donepecilo y con un indice mayor que el del placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

10 mg/día (n = 501) Sistema corporal/evento adverso (n = 392)% 81 73 Porcentaje de pacientes con cualquier evento

Tabla 2: Reacciones adversas con el clorhidrato de donepecilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave

Dolor de pecho	<1	2		
Sistema cardiovascular				
Hipertensión	2	3		
Hemorragia	1	2		
Síncope	1	2		
Sistema digestivo				
Diarrea	4	10		
Vómitos	4	8		
Anorexia	4	8		
Náuseas	2	6		
Sistema hemolinfático				
Equimosis	2	5		
Sistema metabólico y nutricional				
Aumento de las creatina fosfocinasa	1	3		
Deshidratación	1	2		
Hiperlipidemia	<1	2		
Sistema nervioso				
Insomnio	4	5		
Hostilidad	2	3		
Nerviosismo	2	3		
Alucinaciones	1	3		
6				
donde se podría utilizar anestesia. Tiene alguna otra afección médica. Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si LIRPAN PLUS puede causarie daño al feto; Está ammantando o planea amamantar. No se sabe si LIRPAN PLUS pasa a la leche naterna. Hable con su médico sobre la mejor forma de alimentar a su bebé si toma LIRPAN PLUS.				
Digale a su médico todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y sin ella, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Sepa los medicamentos que toma. Haga una lista con dichos medicamentos y muéstresela a su médico o larmacéutico cuando obtenga un medicamento nuevo. LIRPAN PLUS contiene Ertrosina como colorante.				
Toma simultánea de otros medicamentos Uso combinado con antagonistas de NMDA: uso con precaución. LIRPAN PLUS puede interierir en la actividad de los medicamentos anticolinérgicos. La administración concomitante de suxametonio, bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos puede conducir a efectos sinérgicos. Cómo usar LIRPAN PLUS Tome LIRPAN PLUS Tome LIRPAN PLUS exactamente como se lo indigue su médico.				
 No cambie su dosis ni deje de tomar LIRPAN PLUS sin hablar con su médico. Tome LIRPAN PLUS por boca una vez todas las noches antes de acostarse. Las cápsulas de LIRPAN PLUS se deben tragar enteras. No se deben abrir, masticar ni 				

State Capsulas de EINFAN PLUS se debell tragal enteras. No se debell abili, mastical intriturar.
Si omite una dosis, tome LIRPAN PLUS con su siguiente dosis programada. No tome 2 dosis de LIRPAN PLUS al mismo tiempo.

Si omite una dosis, tome LIRPAN PLUS con su siguiente dosis programada. No tome 2 dosis de LIRPAN PLUS al mismo tiempo.
 Embarazo y lactancia
 Embarazo: no existen estudios adecuados ni bien controlados o sus princípios activos en mujeres embarazadas. LIRPAN PLUS debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.
 Lactancia: se desconoce si la memantina o el donepecilo se excretan en la leche humana. Como muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administre LIRPAN PLUS a madres en período de lactancia.
 Uso en niños
 Uso en niños
 No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de LIRPAN PLUS en pacientes pediátricos.
 Uso en mayores de 55 años
 No se han observado diferencias clinicas importantes en eficacia y seguridad con el uso de LIRPAN PLUS en pacientes ≥ 65 años y en aquellos
 La en mayores de 55 años y en aquellos
 La en mayores de 55 años y en aquellos
 La en mayores de 55 años y en aquellos
 La el paciente de venículos
 LIRPAN PLUS puede modificar la capacidad de reacción en la conducción de vehículos o manipulación de maquinarias.
 Toma conjunta de LIRPAN PLUS con alimentos.
 LIRPAN PLUS puede tomarse con o sin alimentos.
 Se olvidó de tomar LIRPAN PLUS
 Si omite una dosis, tome LIRPAN PLUS
 Si omite una dosis, tome LIRPAN PLUS
 Si omite una dosis, tome LIRPAN PLUS
 Sa el liminación de memantina, un componente de LIRPAN PLUS, se reduce en forma marcada con la alcalinización de la orina (pH de 8). La alcalinización de la orina se puede ver aflectada por la delta, medicamentos o condiciones clínicas. Consulte a su médico.
 Effectos indeseables (adversos)
 LIRPAN PLUS puede provocar efectos secundarios serios, incluidos:<

Problemas musculares si necesita anestesia.
Pulso lento y desmayos: esto sucede con mayor frecuencia en personas con problemas
ardiacos. Llame al médico de inmediato si el paciente se desmaya mientras toma LIRPAN cardíacos. Llame al médico de inmediato si el pasionido.
PLUS.

Más ácido estomacal: esto aumenta las probabilidades de que se produzcan úlcera hemorragias, en particular al tomar LIRPAN PLUS. El riesgo es mayor en pacientes o tuvieron úlceras, o toman aspirina u otros AINE.

Máticas v vómitos.

Empeoramiento de problemas respiratorios en personas con asma u otras enfermedades

pulmonares. Los efectos secundarios más frecuentes de la memantina HCl incluyen: • dolor de cabeza; Los efectos secundarios más frecuentes del donepecilo incluyen:

nematomas.
 Infórmele a su médico si tiene algún efecto secundario que le molesta o no desaparece.
 Estos no son todos los efectos secundarios posibles de LIRPAN PLUS. Para obtener más información, consulte a su médico o a su farmacéutico.
 ¿Cómo conservar LIRPAN PLUS?
 Conservar entre 15 y 30°C, al abrigo de la luz.
 Mantener alejado del alcance de los niños.

Presentación: envases con 30 cápsulas de liberación prolongada

Si Ud. toma dosis mayores de LIRPAN PLUS de las que deblera
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o
comunicarse con los Centros de Toxicología: - Hospital A. Posadas: (011)
4654-6648/4658-7777. - Hospital de Pediatria Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas".

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar
la ficha que está en la Página Web de la ANMAT
http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a
ANMAT responde 0800-333-1234" Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico. ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. Certificado N°58.409. Laboratorios CASASCO S.A.I.C. - Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

E-3094-01 / D3420 / Act.10/2018

IGCASASCO

donepecilo

13