

MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg;
DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg
MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg;
DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg
PROSPECTO

Cápsulas de liberación prolongada

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULAS

LIRPAN PLUS 14/10 mg

Cada cápsula de liberación prolongada contiene: Memantina clorhidrato 14 mg; Donepecilo clorhidrato 10 mg. Excipientes: *Núcleo de microtableta*: hidroxipropilmetilcelulosa K100 14,000 mg; hidroxipropilcelulosa 1,400 mg; fosfato tricálcico 38,920 mg; dióxido de silicio coloidal 0,350 mg; talco 1,050 mg; estearato de magnesio 2,100 mg. *Cubierta de microtableta*: Opadry EC 5,825 mg (etilcelulosa 3,000 mg; talco 1,165 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 1,194 mg; trietilcitrato 0,466 mg); hidroxipropilmetilcelulosa E6 0,175 mg. *Granulado*: almidón de maíz 18,000 mg; povidona K30 3,600 mg; celulosa microcristalina 55,980 mg; croscarmelosa sodica 6,000 mg; talco 3,400 mg; estearato de magnesio 1,200 mg. *Cápsula*: colorante amarillo ocaso (CI 15985) 0,1900 mg; colorante rojo allura FD&C n° 40 (CI 16035) 0,0084 mg; dióxido de titanio 0,3798 mg; gelatina 75,4218 mg.

LIRPAN PLUS 28/10 mg

Cada cápsula de liberación prolongada contiene: Memantina clorhidrato 28 mg; Donepecilo clorhidrato 10 mg. Excipientes: *Núcleo de microtableta*: hidroxipropilmetilcelulosa K100 28,000 mg; hidroxipropilcelulosa 2,800 mg; fosfato tricálcico 77,840 mg; dióxido de silicio coloidal 0,700 mg; talco 2,100 mg; estearato de magnesio 4,200 mg. *Cubierta de microtableta*: Opadry EC 11,650 mg (etilcelulosa 6,000 mg; talco 2,333 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 2,388 mg; trietilcitrato 0,932 mg); hidroxipropilmetilcelulosa E6 0,350 mg. *Granulado*: almidón de maíz 18,000 mg; povidona K30 3,600 mg; celulosa microcristalina 54,160 mg; croscarmelosa sódica 6,000 mg; talco 3,400 mg; estearato de magnesio 1,200 mg. *Cápsula*: azul brillante 0,0758 mg; eritrosina E127 0,0024 mg; colorante amaranto (CI 16185) 0,0033 mg; dióxido de titanio 0,4927 mg; gelatina 75,4258 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 memantina de liberación prolongada y clorhidrato de donepecilo. Se postula que cada uno de estos medicamentos tiene un mecanismo diferente en la enfermedad de Alzheimer.

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 síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Se ha postulado que la memantina ejerce su efecto terapéutico mediante su acción como antagonista no competitivo (canal abierto) 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.

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

La 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 media de eliminación terminal de entre 60 y 80 horas, aproximadamente. En un estudio donde se comparaban 28 mg una vez al día de clorhidrato de memantina de liberación prolongada con 10 mg dos veces al día de clorhidrato de memantina, los valores de $C_{máx.}$ y AUC_{0-24} 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 $C_{máx.}$ 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 sin haber ingerido alimentos.

Distribución

El volumen medio de distribución de la memantina es de 9 a 11 L/kg y la unión a proteínas plasmáticas 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 48% del fármaco administrado se excreta sin modificaciones en la orina; el resto se convierte principalmente en tres metabolitos polares que poseen un nivel mínimo 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 secreción tubular activa moderada por la reabsorción tubular dependiente del pH.

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 y 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 sanos. La vida media de eliminación terminal aumentó un 18%, 41% y 95% en 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 C_{máx.} 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.

Sexo

Después de la administración de dosis múltiples de clorhidrato de memantina 20 mg por día, la exposición de las mujeres fue aproximadamente un 45% mayor que la de 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.

Clorhidrato 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 no se ven influenciados por la ingesta de alimentos.

El donepecilo se absorbe con una biodisponibilidad oral relativa del 100% y alcanza las concentraciones 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 (Cl/F) 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 21%) 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 principales, respecto de los que se sabe que dos son activos, y varios metabolitos menores, que no han sido identificados en su totalidad. El donepecilo es metabolizado por las isoenzimas de CYP 450 2D6 y 3A4 y sufre la glucuronidación. Luego de la administración de donepecilo marcado con ¹⁴C, la radioactividad plasmática, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como donepecilo intacto (53%) y como 6-O-desmetil donepecilo (11%), que se informó que inhibe la AChE con el mismo grado que donepecilo *in vitro*, y fue hallado en plasma con concentraciones equivalentes a aproximadamente el 20% del donepecilo. Aproximadamente el 57% y el 15% de la radioactividad total se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, en un período de

10 días, mientras que el 28% quedó sin recuperar; alrededor del 17% de la dosis de donepecilo recuperada en la orina se recuperó como fármaco intacto. El análisis del efecto del genotipo CYP2D6 en los pacientes con Alzheimer mostró diferencias en los valores de clearance entre los subgrupos del genotipo CYP2D6. Cuando se los comparó con los metabolizadores extensos, los metabolizadores deficientes tuvieron un clearance un 31,5% más lento y los metabolizadores ultra rápidos tuvieron un clearance un 24% más rápido. Estos resultados sugirieron que CYP2D6 tiene un papel menor en el metabolismo del donepecilo.

Deterioro renal

En un estudio de 11 pacientes con deterioro renal de moderado a grave (CLcr <18 ml/min/1,73 m²), el clearance del clorhidrato de donepecilo no difirió respecto de 11 sujetos sanos de edad y sexo similares.

Enfermedad hepática

En un estudio de 10 pacientes con cirrosis alcohólica estable, el clearance del clorhidrato de donepecilo disminuyó en un 20% respecto de 10 sujetos sanos de edad y sexo similares.

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 y raza

No se 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.

Peso corporal

Se observó una relación entre el peso corporal y el clearance. En un rango de pesos corporales de 50 kg a 110 kg, el clearance aumentó de 7,77 L/h a 14,04 L/h, con un valor de 10 l/h respecto de las personas de 70 kg.

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.

Si 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 triturar.

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 Cockcroft-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 donepecilo 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

-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 nodulos sinoauricular y ventriculoauricular. Estos efectos pueden manifestarse como bradicardia o bloqueo cardíaco en pacientes con o sin anomalías subyacentes conocidas en la conducción cardíaca. Se han notificado episodios de síncope en asociación con el uso del clorhidrato de donepecilo.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes después de la comercialización. Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente o que tengan antecedentes familiares de esta afección, en pacientes tratados con medicamentos que afectan al intervalo QTc o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente (p. ej., insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

-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 síntomas de hemorragia gastrointestinal activa u oculta, especialmente en el caso de pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, p. ej., 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 fueron 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.

-Afecciones genitourinarias

Si bien esto no se observó en los estudios clínicos del clorhidrato 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.

-Síndrome Neuroléptico Maligno

El síndrome neuroléptico maligno (SNM), una condición potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles elevados de creatina fosfoquinasa, se ha reportado que ocurre muy raramente en asociación con Donepecilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos concomitantes. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, debe interrumpirse el tratamiento.

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.

Efecto de la memantina sobre el metabolismo de otros fármacos

En estudios *in vitro* realizados con sustratos de marcadores de enzimas CYP450 (CYP1A2, -2A6, -2C9, -2D6, -2E1, -3A4), se observó 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 citocromo P450 CYP1A2, -2C9, -2E1 ni 3A4/5. No se prevén 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 del sustrato de CYP2B6 bupropión, ni de su metabolito hidroxibupropión. Además, la memantina no afectó la farmacocinética ni la farmacodinamia de la warfarina, según se evaluó mediante la protrombina INR.

Efecto de otros fármacos sobre la memantina

La memantina se elimina principalmente por vía renal y no se prevé que los fármacos que sean sustratos y/o inhibidores del sistema del CYP450 alteren la farmacocinética de la memantina. Una dosis única de bupropión no afectó la farmacocinética de la memantina 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 hidroclorotiazida (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 clorhidrato de memantina y HCTZ/TA no afectó la biodisponibilidad de la memantina ni de TA, y la biodisponibilidad de HCTZ fue un 20% menor. Asimismo, la administración simultánea del clorhidrato de memantina con el fármaco antihiper glucémico (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.

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 alteraciones en el pH de la orina hacia el estado alcalino 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 se 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 memantina con otros antagonistas de NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano) y dicho uso debe abordarse con precaución.

-Clorhidrato de donepecilo

Efecto del clorhidrato de donepecilo sobre el metabolismo de otros fármacos

No se han realizado ensayos clínicos *in vivo* para investigar el efecto del clorhidrato de donepecilo sobre el clearance de fármacos que se metabolizan a través de CYP3A4 (p. ej., cisaprida, terfenadina) o de CYP2D6 (p. ej., imipramina). No obstante, los estudios *in vitro* demuestran una baja unión a estas enzimas (valor medio de K_i de aproximadamente 50 a 130 μ M) que, dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas del donepecilo (164 nM), indica poca probabilidad de interferencia. Sobre la base de los estudios *in vitro*, donepecilo demuestra indicios escasos o nulos de inhibición directa de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 con las concentraciones clínicas pertinentes.

Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo tiene algún potencial de inducción enzimática. Se evaluó el potencial de interacción del clorhidrato de donepecilo con teofilina, cimetidina, warfarina, digoxina y ketoconazol en estudios farmacocinéticos formales. No se observaron efectos del clorhidrato de donepecilo sobre la farmacocinética de estos fármacos.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del clorhidrato de donepecilo

Se ha demostrado en estudios farmacocinéticos formales que la administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta de manera significativa el metabolismo del clorhidrato de donepecilo.

Un estudio *in vitro* demostró que el donepecilo no es un sustrato de la glucoproteína P.

Efecto de fármacos inhibidores de la CYP2D6

Se identificó un efecto mínimo de los inhibidores de CYP2D6 (p. ej.: 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

Los inhibidores de CYP3A4 (p. ej.: ketoconazol), inhiben el metabolismo de donepecilo *in vitro*.

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

Fármacos con una alta unión a las proteínas 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 afectó la unión de furosemida (5 microgramos/ml), digoxina (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 inhibidores de la colinesterasa, incluido el clorhidrato de donepecilo, tienen el potencial de interferir en la actividad de los medicamentos anticolinérgicos.

Uso de donepecilo con parasimpaticomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa

Se prevé un efecto sinérgico cuando los inhibidores de la colinesterasa, incluido el clorhidrato de donepecilo, se administran de manera concomitante con suxametonio, bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos como el betanecol.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes con donepecilo. Se recomienda precaución cuando se utilice donepecilo en combinación con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc y puede ser necesaria la monitorización clínica (ECG). Algunos ejemplos son: Antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina) Antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol) Ciertos antidepresivos (p. ej., citalopram, escitalopram, amitriptilina) Otros antipsicóticos (p. ej., derivados de la fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona) Ciertos antibióticos (p. ej., claritromicina, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino).

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 **LIRPAN 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 donepecilo

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 sobrevivencia de las crías hasta el día 4 después del parto con la dosis 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.

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 pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de **LIRPAN PLUS** en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Clorhidrato de memantina

La mayoría de las personas con enfermedad de Alzheimer tienen más de 65 años. En el estudio clínico de clorhidrato de memantina de liberación prolongada, la edad media de los pacientes fue de aproximadamente 77 años; más del 91% de los pacientes tenía 65 años o más, el 67% tenía 75 años o más y el 14% tenía 85 años o más. Los datos de eficacia y seguridad que se presentan en la sección de ensayos clínicos se obtuvieron de estos pacientes. No hubo diferencias clínicamente significativas en la mayoría de los eventos adversos informados por pacientes de ≥ 65 años y < 65 años.

Clorhidrato de donepecilo

La edad media de los pacientes enrolados en los estudios clínicos con donepecilo fue de 73 años; el 80% de estos pacientes tenían entre 65 y 84 años, y el 49% de los pacientes tenía 75 años o más. Los datos de eficacia y seguridad que se presentan en la sección de ensayos clínicos se obtuvieron de estos pacientes. No hubo diferencias clínicamente significativas en la mayoría de los eventos adversos informados por pacientes de ≥ 65 años y < 65 años.

-Deterioro renal

Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con deterioro renal grave (*ver Posología y modo de administración y Acción Farmacológica*). No es necesario ningún ajuste de dosis para los pacientes con deterioro renal leve o moderado.

-Deterioro hepático

No es necesario ningún ajuste de dosis para los pacientes con deterioro hepático leve o moderado. No se estudió **LIRPAN PLUS** en pacientes con deterioro hepático grave.

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.

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 índices 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 de liberación prolongada se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo 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

En el ensayo clínico controlado con placebo de 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 el grupo que recibía dosis de 28 mg/día 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 índice 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 clorhidrato 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 $\geq 2\%$ en el grupo de tratamiento de clorhidrato de memantina de liberación prolongada y cuyo índice fue mayor en comparación con el placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas con el clorhidrato de memantina de liberación prolongada en pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave

Reacción adversa	Placebo (n = 335) %	Clorhidrato de memantina de liberación prolongada 28 mg (n = 341) %
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	4	5
Estreñimiento	1	3
Dolores abdominales	1	2
Vómitos	1	2
Infecciones e infestaciones		
Influenza	3	4
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	1	3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	1	3
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	5	6
Mareos	1	5
Somnolencia	1	3
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	3	4
Depresión	1	3
Agresión	1	2
Trastornos renales y urinarios		
Incontinencia urinaria	1	2
Trastornos vasculares		
Hipertensión	2	4
Hipotensión	1	2

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 índice 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%), náuseas (2%), diarrea (2%) e infección de las vías urinarias (2%).

Reacciones adversas más frecuentes con el clorhidrato de donepecilo

Las reacciones adversas más frecuentes informadas con el clorhidrato de donepecilo 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 índice que fue, como mínimo, dos veces el del placebo, fueron diarrea, anorexia, vómitos, 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 $\geq 2\%$ en el grupo de clorhidrato de donepecilo y con un índice mayor que el del placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

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

Sistema corporal/evento adverso	Placebo (n = 392) %	Clorhidrato de donepecilo 10 mg/día (n = 501) %
Porcentaje de pacientes con cualquier evento adverso	73	81
Cuerpo en general		
Accidente	12	13
Infección	9	11
Cefalea	3	4
Dolor	2	3
Dolor de espalda	2	3
Fiebre	1	2
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
Somnolencia	1	2
Mareos	1	2
Depresión	1	2
Confusión	1	2
Inestabilidad afectiva	1	2
Trastorno de la personalidad	1	2
Piel y faneras		
Eccema	2	3
Sistema urogenital		
Incontinencia urinaria	1	2

- Trastornos musculoesqueléticos

Frecuencia muy rara (< 1/10.000): Rabdomiólisis.

Se ha reportado la ocurrencia de rabdomiólisis independientemente del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha asociación temporal con el inicio de donepecilo o el aumento de la dosis.

- Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia muy rara (<1/10.000): Síndrome neuroléptico maligno.

- Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes: prolongación del intervalo QT en electrocardiograma.

- Lesiones traumáticas e intoxicaciones.

Frecuentes: accidentes, incluidas caídas.

SOBREDOSIFICACIÓN

El clorhidrato de memantina y el clorhidrato de donepecilo son los dos principios activos de **LIRPAN PLUS**. No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de clorhidrato de memantina; no obstante, se puede aumentar la eliminación de la memantina mediante la acidificación de la orina. Los anticolinérgicos terciarios, como la atropina, pueden usarse como antídoto para la sobredosis de clorhidrato de donepecilo. Al manejar casos de sobredosis, se debe analizar la posibilidad de utilizar varios fármacos. En general, se deben utilizar medidas de soporte, y el tratamiento debe ser sintomático.

Clorhidrato de memantina

Los signos y síntomas que con mayor frecuencia acompañan la sobredosis con otras formulaciones de la memantina en ensayos clínicos y a partir de la experiencia mundial de comercialización, sola o en combinación con otros fármacos y/o alcohol, incluyen agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el ECG, aumentos de la presión arterial, letargo, pérdida de conciencia, psicosis, inquietud, hipocinesia, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. La mayor ingesta de memantina conocida a escala mundial fue de 2 gramos en una persona que tomó memantina junto con medicamentos antidiabéticos no especificados. Esta persona tuvo coma, diplopía y agitación, pero luego se recuperó.

Un paciente que participó en un ensayo clínico de clorhidrato de memantina de liberación prolongada tomó involuntariamente 112 mg de clorhidrato de memantina de liberación prolongada al día durante 31 días y presentó un aumento del ácido úrico sérico, un aumento de la fosfatasa alcalina sérica y un bajo recuento plaquetario.

No se observaron muertes con las sobredosis de memantina sola. Muy rara vez, se informaron desenlaces mortales cuando la memantina se ingirió como parte de una sobredosis con varios fármacos; en estos casos, la relación entre la memantina y el desenlace mortal no fue clara.

Clorhidrato de donepecilo

La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa puede provocar crisis colinérgicas caracterizadas por eventos graves de náuseas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, síncope y convulsiones. El aumento de la debilidad muscular es una posibilidad y puede provocar la muerte si están involucrados los músculos respiratorios. Los anticolinérgicos terciarios, como la atropina, pueden usarse como antídoto para la sobredosis de clorhidrato de donepecilo. Se recomienda administrar sulfato de atropina por vía intravenosa ajustado según el efecto: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg i.v. con dosis posteriores en función de la respuesta clínica. Se han informado con otros parasimpaticomiméticos respuestas atípicas en la presión arterial y la frecuencia cardíaca cuando se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios tales como glicopirrolato. Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo y/o sus metabolitos se pueden eliminar mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

Los signos de toxicidad relacionados con la dosis en animales incluyen disminución de los movimientos espontáneos, posición decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, depresión respiratoria, salivación, miosis, temblores, fasciculación y menor temperatura de la superficie corporal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.



PRESENTACIÓN

Envases con 30 cápsulas de liberación prolongada.

Fecha de última revisión: Noviembre de 2023.

Forma de conservación

- Conservar en su envase original desde 15 °C hasta 30° C. Al abrigo de la luz.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N ° 58.409

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

 **CASASCO**