

MEMANTINA DONEPECILO

Venta Bajo Receta
Industria Argentina

Fórmulas

CARRIER PLUS 20/5

Comprimidos recubiertos de memantina clorhidrato

Cada comprimido recubierto contiene:

Memantina clorhidrato 20,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 281,280 mg; croscarmelosa sódica 9,600 mg; dióxido de silicio coloidal 1,600 mg; talco 6,000 mg; estearato de magnesio 2,720 mg; hidroxiprometilcelulosa E15 3,600 mg; polietilenglicol 6000 1,610 mg; sacarina sódica 0,190 mg; bióxido de titanio 4,800 mg; povidona K30 0,600 mg.

Comprimidos recubiertos de donepecilo clorhidrato x 5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Donepecilo clorhidrato 5,00 mg. Excipientes: povidona K-30 6,38 mg; lactosa 142,50 mg; almidón de maíz 30,90 mg; croscarmelosa sódica 10,00 mg; talco 5,14 mg; estearato de magnesio 1,60 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E-15 3,10 mg; dióxido de titanio 3,56 mg; polietilenglicol 6000 1,16 mg; propilenglicol 0,51 mg; sacarina sódica 0,15 mg.

CARRIER PLUS 20/10

Comprimidos recubiertos de memantina clorhidrato

Cada comprimido recubierto contiene:

Memantina clorhidrato 20,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 281,280 mg, croscarmelosa sódica 9,600 mg, dióxido de silicio coloidal 1,600 mg, talco 6,000 mg, estearato de magnesio 2,720 mg, hidroxiprometilcelulosa E15 3,600 mg, polietilenglicol 6000 1,610 mg, sacarina sódica 0,190 mg, bióxido de titanio 4,800 mg, povidona K30 0,600 mg.

Comprimidos recubiertos de donepecilo clorhidrato x 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg. Excipientes: povidona K-30 6,38 mg, lactosa 138,20 mg, almidón de maíz 30,90 mg, croscarmelosa sódica 10,00 mg, talco 5,14 mg, estearato de magnesio 1,60 mg, laca aluminica azul índigo carmin 0,23 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E-15 3,10 mg, dióxido de titanio 3,53 mg, polietilenglicol 6000 1,16 mg, propilenglicol 0,51 mg, sacarina sódica 0,15 mg.

Acción Terapéutica: antidemencial.

Memantina es un inhibidor no competitivo del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), por

1

Donepecilo

La administración oral del clorhidrato de donepecilo alcanza concentraciones plasmáticas predecibles con valores máximos a las 3 ó 4 hs de administrarse la dosis. Tanto las concentraciones plasmáticas como el área bajo la curva se elevan en forma proporcional con la dosis. La vida media es de aproximadamente 70 hs, por lo que al administrar múltiples dosis diarias individuales se logra un acercamiento gradual al estado estable. Dicho estado se logra dentro de las tres semanas de iniciado el tratamiento. Una vez alcanzado, las concentraciones plasmáticas y la actividad farmacodinámica muestran escasa variación a lo largo del día. Los alimentos y la hora de administración de la dosis no influyen sobre la tasa o la extensión de la absorción de la droga. Se desconoce el efecto de la aclorhidría sobre la absorción de la droga.

Los valores de inhibición media de la actividad de la acetilcolinesterasa para dosis de 5 y 10 mg de clorhidrato de donepecilo fue del 63,6% y del 77,3% respectivamente. La unión a proteínas plasmáticas es de un 96%.

El clorhidrato de donepecilo se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 a múltiples metabolitos y en parte se excreta intacto en la orina.

Las principales isoenzimas implicadas en el metabolismo del clorhidrato de donepecilo in vitro son CYP2D6 y CYP3A4.

El sexo y la raza no afectan la depuración de la droga. La enfermedad renal moderada a severa no afecta la depuración de la droga, por lo que no resulta necesario ajustar la dosis. En pacientes con enfermedad hepática moderada la depuración del clorhidrato de donepecilo disminuyó en un 20% pero esta disminución no es significativa, por lo tanto no se requiere ajustar la dosis.

Posología y Modo de administración: CARRIER PLUS no constituye un tratamiento de inicio.

La dosis diaria recomendada es de un comprimido de memantina 20 mg más un comprimido de donepecilo de 5 ó 10 mg. Se recomienda administrar el comprimido de memantina por la mañana y el comprimido de donepecilo por la noche antes de acostarse.

En los pacientes ya tratados con dosis plena de memantina 20 mg/día, se aconseja iniciar con CARRIER PLUS 20/5 para luego titular según respuesta a CARRIER PLUS 20/10.

La dosis plena de memantina 20 mg/día se debe alcanzar de acuerdo al siguiente esquema:

- 1ª semana: 5 mg una vez por día durante 7 días
- 2ª semana: 10 mg una vez por día durante 7 días
- 3ª semana: 15 mg una vez por día durante 7 días

- A partir de la 4ª semana: 20 mg una vez por día.

Los pacientes ya tratados con donepecilo 5 ó 10 mg/día, deben iniciar el escalonamiento habitual de la dosis de memantina hasta los 20 mg/día. En este momento puede emplearse CARRIER PLUS 20/5 ó CARRIER PLUS 20/10.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a los principios activos, estados confusionales graves, alteración severa de la función renal o hepática, embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias

3

Interacciones medicamentosas

Efecto del clorhidrato de donepecilo sobre el metabolismo de otras drogas: no se han realizado estudios clínicos in vivo que determinen el efecto de clorhidrato de donepecilo sobre la eliminación de drogas cuyo metabolismo se lleva a cabo a través del sistema del citocromo CYP3A4 (ej.: cisapride, terfenadrina) o por el CYP2D6 (ej.: imipramina). Los estudios in vitro han demostrado un bajo índice de unión a estas enzimas. Teniendo en cuenta las concentraciones plasmáticas terapéuticas del clorhidrato de donepecilo, la probabilidad de que se produzca una interacción es baja. No se conoce el potencial de inducción enzimática del clorhidrato de donepecilo.

Efectos de otras drogas sobre el metabolismo del clorhidrato de donepecilo: el ketoconazol y la quinidina inhiben el metabolismo del clorhidrato de donepecilo in vitro, a través de la inhibición de las isoenzimas CYP 3A4 y 2D6. Los inductores de dichas isoenzimas (ej.: fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían aumentar el índice de depuración del clorhidrato de donepecilo.

Uso concomitante con agentes anticolinérgicos: los inhibidores de la colinesterasa pueden interferir con la actividad de la medicación anticolinérgica.

Uso concomitante con agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa: cuando este producto se administra junto a succinilcolina, agentes bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos como el Betanecol, se puede producir un efecto sinérgico.

Reacciones adversas

Memantina

En la siguiente tabla se detallan los signos y síntomas que fueron comunicados en al menos el 2% de los pacientes en ensayos clínicos en demencia controlados con placebo y cuya incidencia fue mayor en los pacientes tratados con memantina que aquellos tratados con placebo.

| Órgano o Sistema Efecto Adverso | Placebo % | Memantina % |
|---------------------------------------|-----------|-------------|
| Cuerpo en su totalidad | | |
| Fatiga | 1 | 2 |
| Dolor | 1 | 3 |
| Sistema Cardiovascular | | |
| Hipertensión | 2 | 4 |
| Sistema Nervioso Central y Periférico | | |
| Mareos | 5 | 7 |
| Cefaleas | 3 | 6 |
| Sistema Gastrointestinal | | |
| Constipación | 3 | 5 |
| Vómitos | 2 | 5 |
| Sistema Musculooesquelético | | |
| Lumbalgia | 2 | 3 |
| Desórdenes psiquiátricos | | |
| Confusión | 5 | 6 |
| Somnolencia | 2 | 3 |
| Alucinación | 2 | 3 |
| Sistema Respiratorio | | |
| Tos | 3 | 4 |
| Disnea | 1 | 2 |

5

periférica, taquicardia supraventricular, trombosis de venas profundas.

- **Aparato digestivo** - **Frecuentes:** náuseas, diarrea. **Ocasionales:** vómitos, anorexia, sangrado gastrointestinal, epigastralgia. **Raros:** ileo, melena, úlcera duodenal y gástrica.

- **Sistema endocrino** - **Raro:** diabetes mellitus.

- **Sistema hemolinfático** - **Ocasionales:** equimosis. **Raros:** Anemia trombocitopenia, eritrocitopenia.

- **Sistema metabólico y nutricional** - **Ocasionales:** deshidratación, pérdida de peso. **Raros:** gota, hipokalemia, hiperglucemia.

- **Sistema musculo-esquelético** - **Ocasionales:** calambres, artritis, fracturas óseas.

- **Sistema nervioso** - **Frecuentes:** insomnio. **Ocasionales:** mareos, depresión, sueños anormales, ideas delirantes, temblores, irritabilidad, parestesias, agresividad, vértigo, ataxia, aumento de la libido, inquietud, llanto anormal, nerviosismo, afasia. **Raros:** accidente vasculoencefálico, hemorragia intracraneal, accidente isquémico transitorio.

- **Aparato respiratorio** - **Ocasionales:** disnea, dolor de garganta, bronquitis. **Raros:** neumonía, congestión pulmonar, hipoxia, colapso pulmonar, apnea durante el sueño.

- **Sistema urogenital** - **Ocasionales:** micción frecuente, incontinencia urinaria, nicturia. **Raros:** hematuria, obstrucción urinaria, insuficiencia renal.

- **Piel y anexos** - **Ocasionales:** prurito, diaforesis, urticaria.

- **Órganos de los sentidos** - **Ocasionales:** cataratas, irritación ocular, visión borrosa. **Raros:** glaucoma, hemorragia retiniana.

Sobredosificación

Memantina

En un caso documentado de sobredosis de hasta 400 mg de memantina el paciente experimentó inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, somnolencia, estupor y pérdida de conciencia. El paciente se recobró sin secuelas permanentes.

Como en todo caso de sobredosis deben ser utilizadas medidas de soporte general y el tratamiento debe ser sintomático. La liberación de memantina se puede incrementar mediante la acidificación de la orina.

Donepecilo

La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa se caracteriza por presentar desde un punto de vista clínico síntomas como náuseas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. En caso de compromiso de los músculos respiratorios se puede producir la muerte.

El tratamiento se basa en la administración intravenosa de sulfato de sialato, titulando la dosis hasta alcanzar el efecto deseado. La dosis inicial es de 1 a 2 mg por vía intravenosa con dosis adicionales de acuerdo a la respuesta clínica. Se desconoce la eficacia de la diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemofiltración) en el tratamiento de intoxicación con clorhidrato de donepecilo. Al igual que en otros casos de sobredosificación el tratamiento de sostén orientado al mantenimiento de los parámetros cardiopulmonares es de vital importancia.

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 Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación

Envases con 28 comprimidos de memantina y 28 comprimidos recubiertos de donepecilo.

7

lo que disminuye la actividad del glutamato. Donepecilo es un inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa.

Indicaciones: tratamiento de la demencia tipo Alzheimer grado moderado a severo. En pacientes con tratamiento ya establecido a base de la monoterapia con donepecilo ó memantina y se pretenda asociarlas.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados (por ejemplo DSM IV ó NINDS-ADRDA).

Acción Farmacológica

Memantina

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro. La sobre-estimulación glutamatergica puede resultar en daño neuronal (excitotoxicidad), constituyendo el mecanismo patogénico de las enfermedades neurodegenerativas. El glutamato estimula una serie de receptores postsinápticos, incluyendo el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que ha sido particularmente implicado en los procesos de la memoria, y en la patogénesis de la demencia y la enfermedad de Alzheimer. La memantina, siendo un antagonista no competitivo del receptor NMDA, disminuye la hiperactividad del glutamato, ejerciendo de este modo su actividad terapéutica.

Donepecilo

El clorhidrato de donepecilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, que representa la forma de colinesterasa que predomina a nivel cerebral. El clorhidrato de donepecilo inhibe la acetilcolinesterasa con una potencia mil veces mayor a la inhibición de la butirilcolinesterasa, enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central. Pacientes con enfermedad de Alzheimer a los cuales se les administró dosis diarias individuales de 5 ó 10 mg de la droga, exhibieron una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa (medida en membranas eritrocíticas) del 63,6% y del 77,3% en forma respectiva. La actividad de la butirilcolinesterasa no fue inhibida utilizando estos límites posológicos.

Farmacocinética

Memantina

Absorción: la absorción de memantina es completa tras la administración oral. Esta absorción no es afectada por las comidas. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan tras 3 a 8 horas luego de la administración oral.

Distribución: una dosis diaria de 20 mg produce concentraciones plasmáticas en estado estacionario que oscilan entre 70 y 150 ng/ml (0,5-1 µmol) con importantes variaciones interindividuales. Alrededor del 45% de memantina se encuentra unido a proteínas plasmáticas. Aproximadamente el 80% del material circulante relacionado con memantina está presente como compuesto inalterado. Los metabolitos no muestran actividad antagonista NMDA. No se ha detectado in vitro metabolismo a través del citocromo P450. La vida media de memantina es de 60 a 100 horas. El índice de eliminación renal de memantina bajo condiciones de orina alcalina puede reducirse en un factor entre 7 y 9. La alcalinización de la orina se puede producir por cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o por una ingestiva masiva de tampones gástricos alcalinizantes.

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

Memantina

Teniendo en cuenta que sólo un 20-40% de la dosis administrada de memantina sufre metabolismo hepático, la farmacocinética de la memantina no parece afectarse en forma importante en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia renal la reducción de la dosis deberá ser considerada. Toda condición (diets, medicación, cuadro clínico, etc.) que determine alcalinización de la orina puede determinar una acumulación de la droga. Por lo cual, la memantina debe ser usada con cuidado en estas circunstancias.

Interacciones medicamentosas: la memantina puede aumentar el efecto de los barbitúricos neurolépticos, anticolinérgicos, L-dopa y agonistas dopaminérgicos (ej.: bromocriptina) y la amantadina. Con la administración simultánea de baclofeno y dantroleno puede modificarse el efecto, y en esos casos puede eventualmente hacerse un reajuste de la dosis. Precaución con la medicación conjunta con antidepressivos ISRS e IMAO. Teniendo en cuenta que la eliminación renal de memantina se reduce hasta un 80% cuando se alcaliniza la orina hasta un pH 8, la administración de drogas como acetazolamida o bicarbonato de sodio puede llevar a una acumulación de la droga con un posible incremento de los efectos adversos. Debido a que memantina es eliminada en parte por secreción del túbulo renal, la coadministración de drogas que usan el mismo sistema renal catiónico, incluyendo hidroclorotiazida, triamtirena, cimetidina, ranitidina, quinidina, y nicotina pueden potencialmente originar niveles alterados de ambos fármacos. Sin embargo la administración de memantina con hidroclorotiazida/triamtirena no afecta la biodisponibilidad de memantina y de triamtirena, mientras que la biodisponibilidad de la hidroclorotiazida disminuye un 20%.

Donepecilo

- **Anestesia:** clorhidrato de donepecilo puede exagerar la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

- **Trastornos cardiovasculares:** los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos que se manifiestan sobre la frecuencia cardíaca produciendo bradicardia. Esta posibilidad es de mayor importancia cuando reciben tratamiento pacientes con enfermedad del nodoinulnar u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular. Se han registrado casos de síncope en asociación al uso de donepecilo.

- **Trastornos gastrointestinales:** debido a su actividad colinérgica, los inhibidores de la colinesterasa pueden aumentar la secreción de ácido gástrico. Por lo tanto se recomienda controlar cuidadosamente a aquellos pacientes con riesgo de desarrollo de úlcera (antecedentes de úlcera o tratamientos concomitantes con drogas AINES). Los estudios clínicos no demostraron aumentos, comparado con el placebo, en la incidencia de úlcera péptica y de sangrado gastrointestinal.

- **Trastornos genitourinarios:** los agentes colinomiméticos pueden producir retención urinaria, si bien los estudios clínicos con clorhidrato de donepecilo no registraron dichos efectos.

- **Trastornos neurológicos:** se cree que los agentes colinérgicos tienen potencial para causar convulsiones generalizadas. Debe tenerse en cuenta, sin embargo que las convulsiones pueden ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

- **Trastornos respiratorios:** debido a su actividad colinérgica, los inhibidores de la colinesterasa deben ser indicados con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Uso en geriatría: debe utilizarse con precaución en ancianos, ya que estos muestran un riesgo aumentado de obstrucción urinaria debido a patología prostática.

4

Otros efectos adversos que ocurrieron con una incidencia de al menos 2% en los pacientes tratados con memantina pero con una incidencia igual o mayor con placebo fueron agitación, caídas, auto-injurias, incontinencia urinaria, diarrea, bronquitis, insomnio, infección urinaria, síntomas gripales, marcha anormal, depresión, infección respiratoria alta, ansiedad, edema periférico, náuseas, anorexia y artralgia.

La totalidad de eventos adversos que se han observado en al menos dos pacientes en el conjunto de estudios clínicos efectuados (con excepción de los incluidos en la Tabla precedente) se incluyen a continuación; estos eventos adversos no están necesariamente relacionados al tratamiento con memantina y en la mayor parte de los casos se observa una frecuencia similar en los pacientes tratados con placebo en los estudios controlados.

- **Cuerpo en su totalidad** - **Frecuente:** síncope. **Infrecuente:** hipotermia, reacción alérgica.

- **Sistema cardiovascular** - **Frecuente:** insuficiencia cardíaca. **Infrecuente:** angina de pecho, bradicardia, infarto de miocardio, tromboflebitis, fibrilación auricular, hipotensión, paro cardíaco, hipotensión postural, embolismo pulmonar, edema pulmonar.

- **Sistema nervioso central y periférico** - **Frecuente:** ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, vértigo, ataxia, hipoquinesia. **Infrecuentes:** parestesia, desórdenes extrapiramidales, hipertonia, temblor, afasia, hipostesia, coordinación anormal, hemiplejía, hiperquinesia, contracciones musculares involuntarias, estupor, hemorragia cerebral, neuralgia, ptosis, neuropatía.

- **Sistema gastrointestinal** - **Infrecuentes:** gastroenteritis, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, melena, úlcera esofágica.

- **Desórdenes hemáticos y linfáticos** - **Frecuente:** anemia. **Infrecuente:** leucopenia.

- **Desórdenes metabólicos y nutricionales** - **Frecuentes:** incremento en la fosfatasa alcalina, disminución de peso. **Infrecuente:** deshidratación, hiponatremia, agravación de diabetes mellitus.

- **Desórdenes psiquiátricos** - **Frecuentes:** agresividad. **Infrecuente:** Delusiones, desórdenes de personalidad, labilidad emocional, nerviosismo, desórdenes del sueño, incremento de la libido, psicosis, amnesia, apatía, reacciones paranoides, pensamiento anormal, llanto anormal, incremento de apetito, paronimia, delirio, despersonalización, neurosis, intento de suicidio.

- **Sistema respiratorio** - **Frecuente:** neumonía. **Infrecuentes:** apnea, asma, hemoptisis.

- **Piel y fanega** - **Frecuentes:** cataratas, conjuntivitis. **Infrecuentes:** degeneración macular, disminución de la agudeza visual, disminución de la audición, acúfenos, blefaritis, visión borrosa, opacidad corneal, glaucoma, hemorragia conjuntival, dolor ocular, hemorragia retinal, xeroftalmia, diplopia, lagrimeo anormal, miopatía, desprendimiento de retina.

- **Sistema urinario** - **Frecuentes:** polaquiria. **Infrecuente:** disuria, hematuria, retención urinaria.

Donepecilo

Los porcentajes de discontinuación de tratamiento por reacciones adversas en estudios clínicos controlados demostraron que las cifras fueron similares con placebo y con dosis de 5 mg/día de clorhidrato de donepecilo. Los pacientes que recibieron tratamiento durante 7 días con 5 mg diarios y luego continuaron con 10 mg diarios demostraron un índice de discontinuación del 13%.

- **Generales:** ocasionales: cefalea, dolor en varios sitios, accidentes, fatiga, influenza, precordialgia, odontalgia.

- **Sistema cardiovascular** - **Ocasionales:** síncope, hipertensión, vasodilatación, fibrilación auricular, sofocos, hipotensión. **Raros:** angina de pecho, hipotensión ortostática, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia, enfermedad vascular

Fecha de última revisión: enero de 2011

Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 49.434 (Lirpan) - Certificado N° 51.342 (Carrier)

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boycacé 237 - Buenos Aires

8