

Neuroplus Dual 20/5 - 20/10

Memantine clorhidrato 20 mg

Donepecilo clorhidrato

5/10 mg



Baliarda

Expendio bajo receta archivada
Industria Argentina

Comprimidos recubiertos ranurados
Comprimidos recubiertos

FORMULA:

Neuroplus Dual 20/5:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Memantine clorhidrato 20,00 mg.

Excipientes: Ludipress, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, povidona, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico pardo, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto contiene:
Donepecilo clorhidrato 5,00 mg.

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, Cellactose 80, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

Neuroplus Dual 20/10:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Memantine clorhidrato 20,00 mg.

Excipientes: Ludipress, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, povidona, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico pardo, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Donepecilo clorhidrato 10,00 mg.

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, Cellactose 80, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Memantine: Neuroprotector. Antidemencial.

Donepecilo: Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa.

INDICACIONES:

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo. En pacientes con tratamiento ya establecido a base de la monoterapia con memantine o donepecilo 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 o NINDS-ADRDA).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES: ACCION FARMACOLOGICA

Memantine:

Memantine es un inhibidor no competitivo de los receptores de glutamato del subtipo NMDA, mecanismo por el cual inhibe el ingreso excesivo de calcio a la neurona, previniendo la neurotoxicidad.

Estudios *in vitro* han demostrado que memantine no afecta el bloqueo reversible de las acetilcolinesterasas inducido por donepecilo, galantamina o tacrina.

Donepecilo:

Clorhidrato de donepecilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. A través de la inhibición de esta enzima refuerza las funciones colinérgicas en el SNC. Clorhidrato de donepecilo inhibe esta enzima, con una potencia más de 1000 veces superior que la de inhibición de la butirilcolinesterasa, enzima que se encuentra presente mayormente fuera del sistema nervioso central. La acetilcolinesterasa también se ha encontrado fuera del SNC, en las membranas eritrocitarias. La inhibición de la acetilcolinesterasa provocada por clorhidrato de donepecilo en los hematies está estrechamente correlacionada con sus efectos a nivel de la corteza cerebral. También se puede establecer una correlación significativa entre las tasas plasmáticas de clorhidrato de donepecilo, la inhibición de la acetilcolinesterasa y las modificaciones en la escala de evaluación ADAS-cog (Alzheimer Disease Assessment Scale, Cognitive Subscale), una escala sensible y validada que examina aspectos selectivos de la cognición.

En estudios clínicos las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de donepecilo y la medida de la inhibición de la acetilcolinesterasa confirman que la tasa de clorhidrato de donepecilo y sus efectos farmacodinámicos en los individuos son predecibles. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en estudios clínicos, la administración de dosis diarias individuales de 5 o 10 mg de clorhidrato de donepecilo causó una inhibición en el estado estacionario de la actividad de acetilcolinesterasa (medida en membranas eritrocíticas) del 63,6% y 77,3% respectivamente.

FARMACOCINETICA:

Memantine:

Absorción y distribución: administrado por vía oral, memantine es bien absorbido. La C_{max} se alcanza, en promedio, luego de 3 a 7

horas de la toma. La farmacocinética es lineal dentro del rango de dosis terapéuticas. La administración simultánea con los alimentos no influye sobre la absorción. El volumen de distribución promedio es de 9-11 l/kg y la unión a proteínas es baja (45%).

Metabolismo y eliminación: memantine sufre metabolismo hepático. Alrededor del 48% de la dosis administrada es eliminada sin cambios en la orina; el resto es metabolizado principalmente a tres metabolitos polares, farmacológicamente inactivos.

Las enzimas pertenecientes al citocromo P450 no juegan un rol importante en el metabolismo de memantine. La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 60-80 horas.

El clearance renal involucra secreción tubular activa regulada por reabsorción tubular dependiente del pH.

Poblaciones especiales:

Enfermedad renal: luego de la administración de una dosis única de 20 mg, el ABC₀₋₂ incrementó un 4%, 60% y 115% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. La vida media de eliminación terminal se incrementó un 18%, 41% y 95% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

Edad: la farmacocinética de memantine en pacientes ancianos es comparable a la de los jóvenes.

Donepecilo:

Absorción: clorhidrato de donepecilo es bien absorbido, siendo la biodisponibilidad oral relativa del 100%. Tras la administración oral de clorhidrato de donepecilo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las 3 a 4 horas de la toma. La farmacocinética es lineal en el rango de 1-10 mg administrados a razón de una toma diaria. El estado estacionario se logra luego de aproximadamente 2-3 semanas desde el inicio del tratamiento. Una vez alcanzado éste, se observan infimas variaciones en las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de donepecilo y en consecuencia en su actividad farmacodinámica a lo largo del día.

La concentración máxima promedio es de 34,1 ng/ml para la dosis de 5 mg y de 60,5 ng/ml para la dosis de 10 mg.

La administración simultánea con los alimentos o el momento de administración de la dosis (mañana o tarde) no influyen sobre la tasa o la extensión de la absorción de clorhidrato de donepecilo.

Distribución: el volumen de distribución en el estado estacionario es de 12 l/kg. Clorhidrato de donepecilo se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas (principalmente a albúmina). No se conoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepecilo. La distribución de clorhidrato de donepecilo en tejidos corporales no se ha estudiado suficientemente. Sin embargo, en un estudio de equilibrio de masa corporal, llevado a cabo en voluntarios masculinos sanos, 240 horas después de la administración de una dosis individual de 5 mg de clorhidrato de donepecilo marcado con C¹⁴, aproximadamente el 28% del donepecilo

marcado no fue recuperado. Esto sugiere que clorhidrato de donepecilo y/o uno de sus metabolitos, pueden permanecer en el cuerpo por más de 10 días. La relación promedio de concentraciones entre el líquido cefalorraquídeo y el plasma es de 15,7%.

Metabolismo / excreción: clorhidrato de donepecilo se excreta en la orina intacto y bajo la forma de múltiples metabolitos resultantes de la biotransformación hepática a través del sistema CYP2D6 y 3A4 y posterior glucuronización. Dos de los cuatro metabolitos principales son activos. Después de la administración de una dosis única de 5 mg de clorhidrato de donepecilo marcado con C¹⁴, la radioactividad plasmática -expresada como porcentaje de la dosis administrada- se recuperó en plasma como clorhidrato de donepecilo intacto (53%) y 6-O-desmetil donepecilo (11%), con similar actividad que donepecilo. Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada se recuperó en la orina y el 14,5% se recuperó en materia fecal en un período de 10 días, sugiriendo biotransformación y excreción urinaria como las rutas primarias de eliminación. Las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de donepecilo declinan con una vida media aproximada de 70 hs. De la radioactividad recuperada en orina, 17% correspondió a clorhidrato de donepecilo. No hay evidencia que sugiera circulación enterohepática de clorhidrato de donepecilo y/o de cualquiera de sus metabolitos.

Poblaciones especiales:

Edad: las concentraciones plasmáticas medias de clorhidrato de donepecilo, en pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer, son comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos.

Enfermedad renal: la enfermedad renal moderada a severa no afecta el clearance renal de clorhidrato de donepecilo, por lo que no resulta necesario ajustar la dosis.

Enfermedad hepática: luego de una dosis única, el clearance de clorhidrato de donepecilo disminuyó en un 20% en pacientes con cirrosis alcohólica estable.

Sexo y raza: el sexo y la raza no afectan significativamente los niveles plasmáticos de clorhidrato de donepecilo.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Se recomienda iniciar la terapia sólo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente la ingesta de los fármacos en forma correcta.

NEUROPLUS DUAL no constituye un tratamiento de inicio de la enfermedad de Alzheimer.

Esquemas posológicos recomendados:

a) En pacientes ya tratados con la dosis máxima de 20 mg/día de memantine, se recomienda iniciar con NEUROPLUS DUAL 20/5 según el siguiente esquema:

1 comprimido de memantine clorhidrato 20 mg por la mañana y 1 comprimido de donepecilo clorhidrato 5 mg, por la noche antes de acostarse.

En función de la respuesta clínica, se puede titular la dosis de donepecilo a 10 mg mediante el empleo de NEUROPLUS DUAL 20/10

b) En pacientes ya tratados con donepecilo clorhidrato 5 o 10 mg/día, antes de iniciar el tratamiento con NEUROPLUS DUAL, se debe alcanzar la dosis de 20 mg/día de memantine, a través del esquema habitual de incremento progresivo de la dosis de memantine: 1ra. semana: 5 mg/día; 2da. semana: 10 mg/día; 3ra. semana: 15 mg/día; 4ta. semana 20 mg/día. A partir de este momento se puede iniciar el tratamiento con NEUROPLUS DUAL 20/5-20/10, con el esquema posológico recomendado en a).

Situaciones posológicas particulares:

Insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

En pacientes con insuficiencia renal moderada, la dosis diaria recomendada de memantine es de 10 mg/día. En función de la tolerabilidad del paciente, la dosis podrá incrementarse a 20 mg/día luego de 7 días de tratamiento.

Insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A y B). No se recomienda el empleo del producto en pacientes con insuficiencia hepática severa o cirrosis hepática descompensada (Child Pugh C).

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos, a los derivados de la piperidina o a cualquiera de los componentes del producto. Estados confusionales graves. Insuficiencia renal y hepática severa. Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer.

Anestesia: clorhidrato de donepecilo, a través de su actividad anticolinesterásica, podría exagerar la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

Sistema cardiovascular: debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). La posibilidad de estos efectos debe tenerse en cuenta especialmente en el caso de pacientes con enfermedad del nódulo sinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o aurículo-ventricular. Se han registrado casos de síncope en asociación con el uso de clorhidrato de donepecilo.

Sistema gastrointestinal: a través de su acción primaria, los inhibidores de la colinesterasa pueden incrementar la secreción ácida gástrica debido a una mayor actividad colinérgica. Por lo tanto, durante el tratamiento con clorhidrato de donepecilo será necesario un control especial de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras gástricas (pacientes con antecedentes de úlcera o que reciben tratamientos concomitantes con antiinflamatorios no esteroideos). Los estudios clínicos con clorhidrato

de donepecilo no mostraron un incremento, en relación con el placebo, en la incidencia de úlcera péptica, o de hemorragia gastrointestinal.

Como una consecuencia predecible de las propiedades farmacológicas de donepecilo, al igual que con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, pueden presentarse diarrea, náuseas y vómitos, con mayor frecuencia con la dosis de 10 mg. En la mayoría de los casos estos efectos adversos han sido leves y transitorios (1 a 3 semanas de duración) y desaparecieron en el transcurso del tratamiento.

Sistema genitourinario: todos aquellos factores que incrementen el pH urinario (por ej. modificaciones radicales del régimen alimentario, ingesta importante de alcalinizantes, acidosis tubular renal, infección severa de las vías urinarias debida a género *Proteus*) pueden disminuir la eliminación de memantine e incrementar sus niveles plasmáticos.

Sistema nervioso: se cree que los agentes colinomiméticos, incluyendo donepecilo, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Memantine no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con convulsiones; en estudios clínicos, se observaron convulsiones en el 0,2% de los pacientes tratados con memantine y en el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo.

Sistema respiratorio: debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con cautela a pacientes con historia de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria: dado que este producto puede alterar la velocidad de reacción en pacientes que conducen vehículos u operan maquinarias y que la enfermedad de Alzheimer per se conduce a un deterioro de tales aptitudes, se recomienda precaución en pacientes que operan maquinarias peligrosas o conducen automóviles.

PRECAUCIONES:

Insuficiencia hepática: teniendo en cuenta la eliminación de las dosis administradas, no son de esperar cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de la droga en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se recomienda el empleo del producto en pacientes con insuficiencia hepática severa (Véase CONTRAINDICACIONES).

Insuficiencia renal: véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: la experiencia clínica en pacientes con antecedente reciente de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión arterial no controlada es limitada. Dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. En consecuencia, se recomienda precaución durante el tratamiento con memantine en este grupo de pacientes.

Embarazo: la experimentación en ratas y conejos con dosis de memantine de hasta 9 y 30 veces respectivamente la dosis

máxima recomendada en humanos, no ha demostrado efectos teratogénicos. Sin embargo, en ratas, se observó leve toxicidad materna, disminución del peso de las crías y un incremento en la incidencia de vértebras cervicales no osificadas.

Estudios teratogénicos llevados a cabo en ratas preñadas tratadas con dosis de clorhidrato de donepecilo de hasta aproximadamente 80 veces la dosis humana y en conejos preñadas tratadas con dosis de hasta aproximadamente 50 veces la dosis humana no demostraron ninguna evidencia de potencial teratogénico. En un estudio en el cual se administró a ratas preñadas 50 veces la dosis en humanos, desde el día 17 de la gestación al día 20 post parto, se encontró un leve incremento de los nacidos muertos, y una leve disminución en la tasa de sobrevivida al día 4 del post parto.

No habiendo estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, el producto debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos.

Lactancia: se desconoce si memantine y clorhidrato de donepecilo se excretan en la leche materna. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche humana, se desaconseja su empleo en madres que amamantan.

Uso en geriatría: los estudios clínicos de clorhidrato de donepecilo no revelaron una diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos entre los ancianos y los pacientes jóvenes.

Uso pediátrico: no se dispone de estudios adecuados y bien controlados que demuestren la inocuidad y eficacia de clorhidrato de donepecilo, en enfermedad alguna, en menores de 18 años.

Interacciones medicamentosas:

Con memantine:

Barbitúricos, neurolépticos: evitar la administración concomitante con memantine ante una posible reducción de los efectos de dichas drogas.

Drogas anticolinérgicas, L-Dopa, agonistas dopaminérgicos (ej. bromocriptina): los efectos de dichas drogas pueden estar incrementados durante la administración concomitante con antagonistas NMDA como memantine.

Baclofeno, dantroleno: la administración concomitante puede modificar sus efectos, por lo que puede ser necesaria una adecuación posológica.

Antagonistas de receptores NMDA: el uso concomitante de memantine y otros antagonistas NMDA (amantadina, ketamina y dextrometofano) no ha sido sistemáticamente evaluado. No obstante, debido al riesgo de psicosis farmacotóxica, se desaconseja la administración concomitante.

Efecto de memantine sobre drogas metabolizadas por el sistema hepático citocromo-P450: estudios *in vitro* demostraron que memantine es un inhibidor débil de CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1 y 3A4. Asimismo, la administración de memantine en dosis superiores a las terapéuticas, no indujo a CYP1A2, 2C9, 2E1 y 3A4/5. En consecuencia, no son de esperar interacciones farmacocinéticas con drogas metabolizadas por estas enzimas.

Efecto de inhibidores y/o inductores de enzimas microsomales sobre memantine: memantine se elimina predominantemente por vía renal. En consecuencia, no es de esperar que drogas que inducen y/o inhiben el sistema CYP alteren el metabolismo de memantine.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa: en estudios clínicos controlados de 24 semanas de duración en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados concomitantemente con memantine y donepecilo, no se han observado cambios relevantes en la farmacocinética de ninguna de las dos drogas. El perfil de reacciones adversas observado con la combinación de memantine y donepecilo fue similar al observado durante la administración de donepecilo como monodroga.

Drogas eliminadas por vía renal: dado que memantine es eliminada en parte por secreción tubular, la coadministración de drogas que son eliminadas por la misma vía (por ej. hidroclorotiazida, triamtereno, metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina y nicotina), puede potencialmente alterar los niveles plasmáticos de ambas drogas. Sin embargo, la administración concomitante de memantine e hidroclorotiazida / triamtereno no afectó la biodisponibilidad de memantine o triamtereno pero la biodisponibilidad de hidroclorotiazida disminuyó un 20%. Asimismo, durante la coadministración de memantine y la asociación glibenclámda / metformina no se han observado cambios relevantes en la farmacocinética de ninguna de las drogas, ni se modificó la capacidad hipoglucemiante de la asociación.

Alcalinizantes urinarios: teniendo en cuenta que la eliminación renal de memantine se reduce hasta un 80% cuando se alcaliniza la orina hasta un pH = 8,0 la administración de drogas como los inhibidores de la anhidrasa carbónica o bicarbonato de sodio puede llevar a una acumulación de la droga con un posible incremento de las reacciones adversas (Véase PRECAUCIONES).

Warfarina: se reportaron casos aislados de incremento del RIN en pacientes tratados concomitantemente con memantine y warfarina. En consecuencia, se recomienda un cuidadoso monitoreo del RIN en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales y memantine.

Con donepecilo:

Efectos de clorhidrato de donepecilo sobre el metabolismo de otras drogas: no se han llevado a cabo estudios clínicos *in vivo* que determinen el efecto de clorhidrato de donepecilo sobre el clearance de drogas metabolizadas por el sistema CYP3A4 (por ej. cisaprida, terfenadina) o por CYP2D6 (por ej., imipramina). Sin embargo, los estudios *in vitro*, muestran un bajo índice de unión a estas enzimas. Dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas de donepecilo (164 nM), la probabilidad que se produzca interacción es baja. Se desconoce el potencial de inducción enzimática que pueda tener clorhidrato de donepecilo.

Efectos de otras drogas sobre el metabolismo de clorhidrato de donepecilo: ketoconazol y quinidina, inhibidores de las isoenzimas CYP3A4 y 2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo de

donepecilo *in vitro*. El significado clínico de esta inhibición se desconoce. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de donepecilo en un 36% aproximadamente. Estos y otros inhibidores de CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de donepecilo. Los inductores de las isoenzimas CYP3A4 y 2D6 (por ej. fenitoína, carbamacepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían incrementar el índice de eliminación de clorhidrato de donepecilo. La administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta el metabolismo de clorhidrato de donepecilo. Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, la asociación de donepecilo y los fármacos antes citados debe ser realizada con precaución.

Uso con agentes anticolinérgicos: debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa poseen el potencial de interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos.

Uso con agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa: cuando los inhibidores de la colinesterasa se administran concurrentemente con succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos, como betanecol, se puede esperar un efecto sinérgico.

REACCIONES ADVERSAS:

Memantine:

Con incidencia superior al 1% e igual o superior a placebo se han reportado:

SNC y Periférico: mareo, cefalea, ataque isquémico pasajero, accidente cerebrovascular, vértigo, ataxia, hipoquinesia.

Psiquiátricos: reacción agresiva, confusión, somnolencia, alucinaciones.

Cardiovasculares: hipertensión, insuficiencia cardíaca.

Hematológicos: anemia.

Gastrointestinales: constipación, vómitos.

Metabólicos y Nutricionales: incremento de la fosfatasa alcalina, disminución del peso.

Musculoesqueléticos: dolor de espalda.

Respiratorios: tos, disnea, neumonía.

Dermatológicos: rash.

Sensoriales: cataratas, conjuntivitis.

Urinarios: micción frecuente.

Otros: fatiga, dolor, síncope.

Ninguna reacción adversa fue reportada con una incidencia > 5% y dos veces superior a placebo.

Cambios en el peso y signos vitales: en estudios clínicos no se han observado cambios significativos en los signos vitales (presión diastólica y sistólica, peso) en pacientes tratados con memantine. La comparación de los signos vitales en posición supina y de pie en pacientes ancianos que recibieron memantine o placebo indicó que el tratamiento con memantine no se asocia con cambios ortostáticos.

Cambios en los parámetros de laboratorio / ECG: no se han informado cambios significativos en las determinaciones de laboratorio de química sanguínea, hematología y orina ni en el ECG en pacientes tratados con memantine, en comparación con placebo. **Reportes post-comercialización:** desde la introducción de memantine en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): bloqueo aurículo-ventricular, síndrome del túnel carpiano, fractura ósea, infarto cerebral, dolor torácico, claudicación, colitis, disquinesia, disfagia, gastritis, reflujo gastroesofágico, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, hemorragia intracraneal, falla hepática, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia, íleo, impotencia, malestar, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis, neumonía por aspiración, insuficiencia renal aguda, prolongación del intervalo QT, inquietud, síndrome de Stevens-Johnson, muerte súbita, taquicardia supraventricular, taquicardia, disquinesia tardía, trombocitopenia, ideación suicida, alucinaciones, colelitiasis, trombosis venosa profunda, disminución de los niveles de conciencia, encefalopatía, incremento del RIN, Parkinsonismo, sepsis.

Donepecilo:

Con una frecuencia $\geq 5\%$, dos veces la frecuencia observada con placebo, e independientemente de la dosis, se ha reportado: diarrea, náusea, vómito, calambres musculares, insomnio, fatiga y anorexia. Estos efectos adversos, generalmente han sido de naturaleza transitoria (desaparecen durante el curso del tratamiento) y no han requerido reducción de la dosis.

Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del medicamento: el porcentaje de discontinuación en pacientes que recibieron siete días de tratamiento con 5 mg diarios para luego continuar con 10 mg diarios, fue superior al 13%.

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento, fueron: náusea, diarrea y vómitos.

Reacciones adversas registradas en los estudios clínicos controlados: los signos y síntomas emergentes del tratamiento, registrados en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron clorhidrato de donepecilo en estudios clínicos controlados contra placebo y cuyo índice de frecuencia fue superior al de los pacientes asignados a los grupos placebo.

Generales: cefalea, dolor de localización diversa, astenia.

Sistema cardiovascular: síncope.

Sistema digestivo: náusea, diarrea, vómitos, anorexia.

Sistema hemático y linfático: equimosis.

Metabolismo y nutrición: pérdida de peso.

Sistema músculo-esquelético: calambres musculares, artritis.

Sistema nervioso: insomnio, mareos, depresión, sueños anormales, somnolencia.

Sistema urogenital: polaquuria.

Las reacciones adversas citadas reflejan la experiencia obtenida en estudios clínicos estrictamente controlados, en pacientes especialmente seleccionados. Estos índices de frecuencia no corres-

ponden a los registrados en la clínica médica o en otros estudios clínicos, ya que las condiciones de uso, la conducta registrada y el tipo de pacientes tratados pueden diferir.

En términos generales las reacciones adversas se produjeron con mayor frecuencia en las mujeres y a medida que avanzaba la edad de los pacientes.

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos: las reacciones adversas que a continuación se detallan fueron clasificadas por sistema y en base a las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes (las que se observaron en por lo menos el 1% de los pacientes) y reacciones adversas infrecuentes (las que se observaron entre el 1% y el 0,1% de los pacientes). Estas reacciones adversas no necesariamente se encontraban relacionadas con el tratamiento con clorhidrato de donepecilo y, en la mayoría de los casos, se observaron con una frecuencia similar a la observada en los pacientes tratados con placebo en los estudios controlados.

Generales: Frecuentes: síndrome gripal, precordialgia, odontalgia. Infrecuentes: fiebre, edema facial, edema periorbital, hernia, hernia hiatal, abscesos, celulitis, escalofríos, sensación de frío generalizada, embotamiento, disminución de la atención.

Sistema cardiovascular: Frecuentes: hipertensión, vasodilatación, fibrilación auricular, sofocos, hipotensión. Infrecuentes: angina de pecho, hipotensión ortostática, infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular (de primer grado), insuficiencia cardíaca congestiva, arteritis, bradicardia, enfermedad vascular periférica, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares, trombosis venosa profunda.

Aparato digestivo: Frecuentes: incontinencia fecal, hemorragia gastrointestinal, inflamación, epigastralgia. Infrecuentes: eructos, gingivitis, aumento del apetito, flatulencia, abscesos periodontales, colelitiasis, diverticulitis, sialorrea, sequedad bucal, gastritis, colon irritable, edema de lengua, malestar epigástrico, gastroenteritis, elevación de transaminasas, hemorroides, íleo, ictericia, melena, polidipsia, úlcera duodenal, úlcera estomacal.

Sistema endocrino: Infrecuentes: diabetes mellitus, bocio.

Sistema hemolinfático: Infrecuentes: anemia, trombocitopenia, eosinofilia.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Frecuentes: deshidratación. Infrecuentes: gota, hipokalemia, aumento de CPK, hiperglucemia, aumento de peso, aumento de LDH.

Aparato musculoesquelético: Frecuentes: fracturas óseas. Infrecuentes: debilidad muscular, fasciculaciones musculares, dolor muscular.

Sistema nervioso: Frecuentes: ideas delirantes, temblor, irritabilidad, parestias, agresividad, vértigo, ataxia, aumento de la libido, inquietud, crisis de llanto, nerviosismo, afasia. Infrecuentes: ACV, hemorragia intracraneana, ataque isquémico transitorio, inestabilidad emocional, neuralgias, sensación de frío (localizada), paranoia, espasmos musculares, disforia, trastornos de la marcha, hipertonia, hipokinesia, neurodermitis, adormecimiento (localiza-

do), disartria, disfasia, hostilidad, disminución de la libido, melancolía, retraimiento emocional, nistagmo.

Aparato respiratorio: Frecuentes: disnea, dolor de garganta, bronquitis. Infrecuentes: epistaxis, alteración en la secreción nasal, neumonía, hiperventilación, congestión pulmonar, sibilancias, hipoxia, faringitis, pleuresia, colapso pulmonar, apnea del sueño, ronquidos.

Piel y anexos: Frecuentes: prurito, diaforesis, urticaria. Infrecuentes: dermatitis, eritema, decoloración de la piel, hiperqueratosis, alopecia, dermatitis fungosa, herpes zoster, hirsutismo, estrías, sudores nocturnos, úlceras cutáneas.

Sentidos especiales: Frecuentes: cataratas, irritación de los ojos, visión borrosa. Infrecuentes: xerostomía, glaucoma, blefaritis, hemorragia retiniana, hemorragia conjuntival, manchas oculares, otalgia, tinnitus, hipoacusia, otitis externa y media, zumbido en los oídos, vértigo al movimiento, disgeusia.

Aparato genitourinario: Frecuentes: incontinencia urinaria, nicturia. Infrecuentes: disuria, hematuria, urgencia miccional, metrorragia, cistitis, enuresis, hipertrofia prostática, pielonefritis, obstrucción urinaria, fibroadenosis mamaria, enfermedad fibroquística de las mamas, mastitis, piuria, insuficiencia renal, vaginitis.

Reportes post-comercialización: además de las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos, desde la introducción de donepecilo en el mercado se han reportado los siguientes eventos adversos (que pueden no tener relación causal con la droga): dolor abdominal, agitación, colelitiasis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco, anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis, rash.

Parámetros de laboratorio:

El tratamiento con clorhidrato de donepecilo puede aumentar ligeramente la tasa plasmática de creatinina muscular.

SOBREDOSIFICACION:

Memantine:

Se ha reportado un caso de sobredosis aguda con memantine, con dosis estimada de hasta 400 mg. Los signos y síntomas reportados incluyeron: inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, somnolencia, estupor y pérdida de la conciencia. El paciente se recuperó sin secuelas.

Tratamiento: en caso de sobredosis deberá instaurarse un tratamiento sintomático y de soporte. La eliminación de memantine puede incrementarse mediante la acidificación de la orina.

Donepecilo:

Las sobredosis con inhibidores de la colinesterasa pueden causar crisis colinérgicas caracterizadas por náuseas intensas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que se produzca debilidad muscular progresiva que puede causar la muerte si la misma compromete los músculos respiratorios.

Tratamiento: suministrar medidas generales de soporte. Los anticolinérgicos terciarios, como atropina, pueden usarse como anti-

doto para la sobredosis con clorhidrato de donepecilo. Se recomienda la administración intravenosa de sulfato de atropina, titulada para obtener el efecto deseado: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg I.V., con dosis subsiguientes basadas en la respuesta clínica. Se han registrado respuestas atípicas en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cuando se administraron otros colinómiméticos conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios, tales como el glucopirrolato. No se sabe si clorhidrato de donepecilo y/o sus metabolitos pueden extraerse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-2247 / 4962-6666.

Hospital Posadas:

(011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACION:

Neuroplus Dual 20/5

Envases con 30 comprimidos recubiertos ranurados de memantina y 30 comprimidos recubiertos de donepecilo.



Comprimidos oblongos, color naranja claro, ranurados, codificados en una cara con las letras N y P y con logotipo Baliarda en la otra cara.



Comprimidos redondos, color celeste, codificados en una cara con la inscripción D 5.

Neuroplus Dual 20/10

Envases con 30 comprimidos recubiertos ranurados de memantina y 30 comprimidos recubiertos ranurados de donepecilo.



Comprimidos oblongos, color naranja claro, ranurados, codificados en una cara con las letras N y P y con logotipo Baliarda en la otra cara.



Comprimidos redondos, color azul claro, codificados en una cara con la inscripción D 10.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.



Este Medicamento
es Libre de Gluten

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Memantine: Certificado N° 47.363.

Donepecilo: Certificado N° 50.610.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Ultima revisión: Julio 2012



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

4209127