



particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos concomitantes. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable en manifestaciones clínicas adicionales de SNM, debe interrumpirse el tratamiento.

**PRECAUCIONES:**

Sistema respiratorio: debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescriptos con precaución 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.

**Poblaciones especiales:**

**Embarazo:** 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 donepecilo se excretan en la leche materna humana. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche humana, se desaconseja su empleo en madres que amamantan.

**Pacientes de edad avanzada:** estudios clínicos de memantine y donepecilo no revelaron una diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas entre pacientes mayores o menores de 65 años.

**Pacientes pediátricos:** no se ha establecido la eficacia ni la seguridad en pacientes pediátricos.

**Interacciones medicamentosas:**

Donepecilo clorhidrato:

Efectos de otras drogas sobre el metabolismo de donepecilo: in vitro los inhibidores de CYP3A4 (como ketoconazol) y CYP206 (como quinidina), inhiben el metabolismo de donepecilo. El significado clínico de esta inhibición se desconoce. Inductores de CYP3A4 (como fenitoína, carbamazepina dexametasona rifampicina, fenobarbital) podrían incrementar el índice de eliminación de donepecilo.

Estudios farmacocinéticos demostraron que la administración de donepecilo no se ve afectada significativamente por la administración conjunta con digoxina o cimetidina no afecta el metabolismo de donepecilo.

En el estudio in vitro se observó que donepecilo no es sustrato de la glicoproteína P.

Donepecilo clorhidrato

Efecto de donepecilo sobre el metabolismo de otras drogas: según estudios in vitro, donepecilo a concentraciones clínicamente significativas no ejerce inhibición de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19. Asimismo, donepecilo no afecta la farmacocinética de teofilina, cimetidina, warfarina, digoxina ni ketoconazol.

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

Uso del donepecilo con agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa: cuando los inhibidores de la colinesterasa, incluyendo donepecilo, se administran concomitantemente con succinilcolina, bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos (como betanecol), se puede esperar un efecto sinérgico.

Drogas con elevada unión a proteínas: estudios in vitro demostraron que, donepecilo en concentraciones de 0,3-10 µg/ml no afecta la unión de furosemida, digoxina y warfarina a la albúmina. Asin1simo, la unión de donepecilo a albúmina no se ve afectada por las mismas.

Memantine clorhidrato:

Uso de memantine con otros antagonistas de receptores NMDA: el uso concomitante de memantine y otros antagonistas NMDA (como amantadina, ketamina y dextrometorfano) no ha sido sistemáticamente evaluado. No obstante, se debe utilizar con precaución.

Uso de memantine con drogas que alcalinizan la orina: el clearance renal de memantine se reduce basta un 80 % cuando se alcaliniza la orina hasta un pH = 8,0. Por lo tanto, la alteración del pH de la orina hacia la condición alcalina puede llevar a una acumulación de la droga con un posible incremento de las reacciones adversas. El pH urinario puede ser modificado por la dieta, la administración de drogas (como inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y por la condición clínica del paciente (como acidosis tubular renal infección severa del tracto urinario). En consecuencia, se recomienda precaución durante el tratamiento con memantine en dichas condiciones.

Uso de memantine con inhibidores de la colinesterasa: la administración conjunta de memantine con inhibidores de la colinesterasa, no afectó la farmacocinética de ningún componente. Asimismo, memantine no afectó la inhibición de la colinesterasa por donepecilo.

Efecto de memantine sobre el metabolismo de otras drogas: estudios in vitro indican que, a concentraciones superiores a las terapéuticas, memantine no induce las isoenzimas del CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5). Por lo tanto, no se esperan interacciones farmacocinéticas con drogas metabolizadas por dichas isoenzimas.

Además, se han realizado estudios farmacocinéticos que evaluaron la interacción de memantine con warfarina y bupropión. Memantine no afectó la farmacocinética del bupropión, ni de su metabolito hidroxibupropión, como tampoco afectó la farmacocinética ni la farmacodinamia de warfarina (RIN). Efecto de otras drogas sobre memantine: memantine se excreta por vía renal, por lo tanto, las drogas que son sustratos o inhibidores del CYP450 no alteran la farmacocinética de memantine.

Drogas eliminadas por mecanismos renales: la coadministración de memantine con drogas que comparten el mismo mecanismo de eliminación (como hidroclorotiazida, triamtereno, metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, nicotina) puede causar niveles plasmáticos alterados de ambas drogas. Sin embargo, la administración concomitante de memantine clorhidrato con triamtereno, hidroclorotiazida no afectó la biodisponibilidad de las primeras dos, pero

disminuyó un 20% la biodisponibilidad de hidroclorotiazida. Al administrar concomitantemente memantine clorhidrato con gliburida y metformina no se vio afectada la farmacocinética ni la farmacodinamia de ninguna de las tres drogas.

Drogas con elevada unión a proteínas: debido a que memantine presenta baja unión a proteínas, es poco probable la interacción con drogas que presentan elevada unión a proteínas plasmáticas (como warfarina, digoxina).

**REACCIONES ADVERSAS:**

Donepecilo clorhidrato:

Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del medicamento: en estudios clínicos controlados, las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento afectaron al 12% de los pacientes tratados con donepecilo clorhidrato vs el 7% de los pacientes del grupo placebo.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas que condujeron a la discontinuación del tratamiento (con una incidencia ≥2% y dos veces la frecuencia observada con placebo), fueron: anorexia, náuseas, diarrea, infección del tracto urinario.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa tratados con donepecilo (con una incidencia ≥5% y dos veces la frecuencia observada con placebo), fueron: diarrea, anorexia, vómitos, náusea, equimosis.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, fueron: insomnio, calambre muscular, fatiga.

Las reacciones adversas reportadas con una incidencia ≥2% y superior a placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa, fueron:

Cardiovasculares: síncope, hipertensión, hemorragia.

Metabólicas y nutricionales: incremento de la creatina fosfoquinasa, deshidratación, hiperlipemia. Musculoesqueléticas: artritis, dolor de espalda, rabdomiolisis\*.

Neurológicas: mareos, somnolencia, síndrome neuroléptico maligno.

\*Se ha reportado, la ocurrencia de rabdomiolisis (una reacción adversa muy rara ≥ 1/10000) independientemente del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha asociación temporal con el inicio de donepecilo o el aumento de la dosis.

Psiquiátricas: insomnio, depresión, nerviosismo, hostilidad, alucinaciones, confusión, desorden de personalidad, labilidad emocional.

Urogenitales: Incontinencia urinaria.

Dermatológicas: eczema.

Otras: cefalea, dolor, accidentes, fiebre, infección, dolor de pecho.

Reportes postcomercialización: desde la introducción de donepecilo clorhidrato en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): dolor abdominal, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco (todos los tipos), anemia hemolítica, hepatitis, hipoonatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis, rash, rabdomiolisis, prolongación de QTc y torsión de puntas.

Memantine clorhidrato:

Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento: en estudios clínicos placebo-controlados, las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento afectaron al 10% de los pacientes tratados con 28 mg/día de memantine liberación prolongada vs el 6 % de los pacientes del grupo placebo. Mareo, fue la reacción adversa más comúnmente observada (1,5%) que llevó a la discontinuación del tratamiento.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa tratados con memantine clorhidrato de liberación prolongada (con una incidencia ≥5% y superior a placebo), fueron: cefalea, diarrea, mareo.

Las reacciones adversas reportadas con una incidencia ≥2% y superior a placebo, fueron:

Neurológicas: somnolencia.

Psiquiátricas: reacción agresiva, ansiedad, depresión.

Cardiovasculares: hipertensión, hipotensión.

Gastrointestinales: constipación, vómitos, dolor abdominal.

Metabólicas y nutricionales: aumento de peso.

Musculoesqueléticas: dolor de espalda.

Urinarias: incontinencia urinaria.

Otras: síndrome gripal.

Reportes postcomercialización: desde la introducción de memantine clorhidrato en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): pancreatitis, insuficiencia renal aguda, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, ideación suicida, agranulocitosis, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatitis, leucopenia (incluyendo neutropenia), pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

Donepecilo clorhidrato:

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

Tratamiento: en caso de sobredosificación, se recomienda instaurar un tratamiento sintomático y de soporte. Considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas. Anticolinérgicos terciarios (como atropina), pueden utilizarse como antídoto para la sobredosis con donepecilo clorhidrato. 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 colinomiméticos conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios (como glucopirrolato). Se desconoce si donepecilo clorhidrato y/o sus metabolitos pueden extraerse por hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración.

Memantine clorhidrato:

Los signos y síntomas reportados por sobredosis con formulaciones de memantine (monodroga o combinadas con otras drogas y/o alcohol) en estudios clínicos y con productos del mercado, incluyen: agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el electrocardiograma, aumento de la presión arterial letargo pérdida de la conciencia, psicosis, inquietud, agitación, movimientos más lentos, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. Se ha informado un caso de sobredosis en un paciente que ingirió 2,0 g de memantine en combinación con hipoglucemiantes, reportándose: coma, diplopía y agitación. El paciente se recuperó posteriormente. Otro caso informado, fue el de un paciente que ingirió 112 mg/día de memantine liberación prolongada durante 31 días, reportándose: elevación del ácido úrico sérico, elevación de la fosfatasa alcalina sérica y bajo recuento de plaquetas.

No se han reportado casos fatales por sobredosis con memantine. Muy raramente, se ha reportado un caso fatal por sobredosis con memantine y múltiples drogas. Sin embargo, se desconoce la relación entre memantine y el resultado fatal.

Tratamiento: no se conoce un antídoto específico para memantine. En caso de sobredosificación, se recomienda instaurar un tratamiento sintomático y de soporte. Considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas. La eliminación de memantine puede incrementarse mediante la acidificación de la orina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano (en Paraguay acudir al Centro Paraguayo de Toxicología. Anda .Gral. Santos y F. R. Moreno, Tel.: 02 l 204 800).
**PRESENTACIÓN:**

Caja conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

DONECLAR PLUS 10/14: Comprimidos redondos lisos, recubiertos, de color amarillo claro.

DONECLAR PLUS 10/28: Comprimidos redondos lisos, recubiertos, de color amarillo oscuro.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente no mayor a 30º C.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar

Doneclar