

Lucidex Complex XR Sprinkle 14/10 - 28/10

Memantina Clorhidrato 14 - 28 mg

Donepezilo Clorhidrato 10 mg

Cápsulas de Liberación Modificada

Industria Argentina
EXPENIDO BAJO RECETA



FÓRMULA

Lucidex Complex XR Sprinkle 14/10: cada Cápsula de Liberación Modificada contiene: Memantina Clorhidrato (como Memantina Clorhidrato Microgránulos) 14 mg; Donepezilo Clorhidrato 10 mg. Excipientes: Almidón de Maíz; Sacarosa; Anhidrido Silíceo Coloidal; Celulosa Microcristalina; Azúcar; Hipromelosa; Triacetato; Povidona; Talco; Etilcelulosa; Triglicéridos de Cadena Media; Ácido Oleico; Azul Brillante F.C.F.; Dióxido de Titanio; Gelatina.

Lucidex Complex XR Sprinkle 28/10: cada Cápsula de Liberación Modificada contiene: Memantina Clorhidrato (como Memantina Clorhidrato Microgránulos) 28 mg; Donepezilo Clorhidrato 10 mg. Excipientes: Almidón de Maíz; Sacarosa; Anhidrido Silíceo Coloidal; Celulosa Microcristalina; Azúcar; Hipromelosa; Triacetato; Povidona; Talco; Etilcelulosa; Triglicéridos de Cadena Media; Ácido Oleico; Azul Brillante F.C.F.; Dióxido de Titanio; Gelatina.

Este medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN/TERAPEUTICA:

Antidemential. Código ATC: N06DA52.

INDICACIONES

El tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a grave en pacientes que se mantienen estables en:

- Memantina Clorhidrato (10 mg dos veces al día o 28 mg de liberación prolongada una vez al día) y Donepezilo Clorhidrato 10 mg.
- Memantina Clorhidrato (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y Donepezilo Clorhidrato 10 mg (en pacientes con deterioro renal grave).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Acción farmacológica

Lucidex Complex XR Sprinkle contiene dos fármacos aprobados: Memantina Clorhidrato y Donepezilo Clorhidrato. Cada uno de estos fármacos tiene un mecanismo de acción diferente en la enfermedad de Alzheimer.

Memantina

Se plantea la hipótesis de que la activación persistente de los receptores de N-metil-D-aspartato (receptores NMDA) en el sistema nervioso central por el aminoácido excitatorio glutamato contribuye a la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer. Se cree que la hiperactivación de estos receptores es el mecanismo de acción como antagonista de las acciones competitivas de la enfermedad de Alzheimer. La administración de Memantina puede mejorar la función colinérgica. Esto se logra mediante el aumento de la concentración de acetilcolina en el sistema nervioso central a través de la inhibición reversible de su hidrólisis por la acetilcolinesterasa. No hay evidencia de que la administración de Memantina retarde la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Donepezilo

Las teorías actuales sobre la patogénesis de los signos y síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer atribuyen algunos de ellos a una deficiencia en la neurotransmisión colinérgica. Se postula que el Donepezilo ejerce su efecto terapéutico aumentando la función colinérgica. Esto se logra mediante el aumento de la concentración de acetilcolina en el sistema nervioso central a través de la inhibición reversible de su hidrólisis por la acetilcolinesterasa. No hay evidencia de que la administración de Donepezilo prevenga o retarde la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Farmacocinética

La exposición, ABC (área bajo la curva) y C_{max} (concentración máxima), de Memantina y Donepezilo después de la administración de la combinación tanto en ayunas como con alimentos es similar. Además, la exposición de Memantina Clorhidrato y Donepezilo Clorhidrato posterior a la administración de la combinación, como cápsula intacta o cuando el contenido de la cápsula se vierte sobre puré de manzana, es similar en sujetos sanos.

Memantina Clorhidrato

Memantina se absorbe bien luego de la administración oral y tiene una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica. Se excreta principalmente en la orina y en la heces y tiene una vida media de eliminación terminal comparable a la de Donepezilo. Cuando se compara la administración de 28 mg de Memantina Clorhidrato de liberación prolongada una vez al día con la dosis de 10 mg de Memantina dos veces al día, los valores de C_{max} y ABC(0-24) son 48% y 33% mayores para el régimen de dosificación de Memantina de liberación prolongada, respectivamente.

Absorción

Debido de la administración de múltiples dosis de Memantina de liberación prolongada, la concentración máxima de Memantina se produce entre las 9-12 horas posteriores a la dosis. No se observan diferencias en la exposición de Memantina cuando se administra la cápsula intacta o cuando el contenido se vierte sobre puré de manzana.

Después de la administración de una dosis única, no se observan diferencias en la exposición de Memantina sobre la base de los valores de C_{max} o ABC, cuando el Clorhidrato de Memantina de liberación prolongada cuando se administra con alimentos o con el estomago vacío. Sin embargo, la concentración plasmática máxima se alcanza alrededor de 18 horas después de la administración con alimentos en comparación con aproximadamente 25 horas después de la administración sin haber ingerido alimentos.

Distribución

El volumen de distribución medio de Memantina varía entre 9-11 l/kg y la unión a proteínas plasmáticas es baja (45%).

Metabolismo

Memantina presenta metabolismo hepático parcial. El sistema de enzimas microsomales hepáticas CYP450 no desempeña un papel significativo en el metabolismo de Memantina.

Eliminación

Memantina se excreta predominantemente en la orina sin cambios, y tiene una vida media de eliminación terminal de entre 60 y 80 horas, aproximadamente. Alrededor del 48% del fármaco administrado se excreta inalterado en la orina; el resto se transforma principalmente en tres metabolitos polares que poseen actividad mínima antagonista de los receptores NMDA: el conjugado N-glucuronido, 6-hidroxi-memantina y memantina N-hidroxi-desmetilada. Un total del 74% de la dosis de Memantina se excreta como la suma del fármaco original y el conjugado N-glucuronido. El clearance renal implica secreción tubular activa moderada por reabsorción tubular dependiente del pH.

Farmacocinética en poblaciones especiales

• Insuficiencia renal

Tras la administración oral de una dosis única de 20 mg de Memantina Clorhidrato, el ABC(0-24) medio aumentó en un 48% (60,1 vs 88,1 min) en los sujetos con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina >= 30 - 80 ml/min), moderada (clearance de creatinina 30 - 49 ml/min) y grave (clearance de creatinina 5 - 29 ml/min), respectivamente, en comparación con sujetos sanos de la misma edad, sexo y sexo. La vida media de eliminación terminal aumentó en un 18%, 41% y 95% en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

• Insuficiencia hepática

No hubo cambios en la exposición a Clorhidrato de Memantina (C_{max} y el ABC) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de 7-9 de la clase B de la escala Child-Pugh), tras la administración de dosis orales únicas de 20 mg de Memantina, en comparación con sujetos sanos de la misma edad, sexo y sexo. Sin embargo, en estos pacientes, la vida media de eliminación terminal aumentó en un 16%. La farmacocinética de Memantina no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

• Sexo

Después de la administración de dosis múltiples de 20 mg diarios de Clorhidrato de Memantina, las mujeres tuvieron una exposición alrededor del 45% más alta que los hombres, pero no se observaron diferencias en la exposición al considerar el peso corporal.

• Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

La farmacocinética de la Memantina en sujetos jóvenes y de edad avanzada es similar. **Intracciones farmacológicas**

• Uso con inhibidores de la colinesterasa (AChE)

La administración conjunta de Memantina y Donepezilo, inhibidor de la enzima AChE, no afectó la farmacocinética de ninguno de los dos compuestos. Asimismo, Memantina no afectó la inhibición de AChE por parte del Donepezilo. En un estudio clínico controlado de 24 semanas de duración en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave, el perfil de eventos adversos que se observó con una combinación de Memantina de liberación inmediata y Donepezilo fue similar al del Donepezilo solo.

• Efecto de Memantina sobre el metabolismo de otros fármacos

Se ha demostrado mediante estudios in vitro con sustratos marcadores de las enzimas CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) que Memantina inhibe mínimamente estas enzimas. Además, estudios in vitro indican que las concentraciones superiores a aquellas asociadas con la acción, Memantina no induce las isoenzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 y CYP3A4 del citocromo P450. No es esperable interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por estas enzimas. Se ha evaluado el potencial de Memantina para interactuar con warfarina y bupropion. Memantina no afectó la farmacocinética del sustrato de CYP2D6 bupropion o del sustrato de hidroxibupropion. Asimismo, Memantina no afectó la farmacocinética o farmacodinámica de warfarina, según el índice internacional normalizado de la prueba de tiempo de protrombina.

• Efecto de otros fármacos sobre Memantina

Memantina se elimina predominantemente por vía renal, y no es esperable que los fármacos que son sustratos y/o inhibidores del sistema CYP450 alteren la farmacocinética de la Memantina. Una dosis única de bupropion no afectó la farmacocinética de Memantina en el estado estacionario.

• Fármacos eliminados a través de mecanismos renales

Dado que Memantina se elimina en parte mediante secreción tubular, la administración concomitante de fármacos que utilizan el mismo sistema canónico renal, incluidos hidrocloruro de HCTZ, triantemol (TA), metformina, cimetidina, nifedipina, quinidina y nicotina, podrían causar una alteración en los niveles plasmáticos de ambos agentes. Sin embargo, la administración conjunta de Clorhidrato de Memantina / HCTZ / TA no afectó la biodisponibilidad ni de Memantina ni de TA, y la biodisponibilidad de HCTZ disminuyó en un 20%. Asimismo, la administración concomitante de Clorhidrato de Memantina y la combinación antidiabético de clorhidrato de metformina y gliburida no afectó la farmacocinética de Memantina, metformina ni gliburida. Asimismo, Memantina no modificó el efecto reductor de la glucosa sérica de dicha combinación lo cual indica la ausencia de interacción farmacodinámica.

• Fármacos con elevada unión a las proteínas plasmáticas

Dado que la unión de Memantina a las proteínas plasmáticas es baja (45%), es poco probable que se produzca una interacción con fármacos con elevada unión a las proteínas plasmáticas, tales como warfarina y digoxina.

Donepezilo Clorhidrato

Absorción

La farmacocinética de Donepezilo 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 Donepezilo no son influenciados por los alimentos.

Donepezilo se absorbe con una biodisponibilidad oral relativa del 100% y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 3 a 4 horas.

La vida media de eliminación de Donepezilo es de aproximadamente 70 horas, y el clearance plasmático aparente (CL_p) es de 0,13-0,19 l/h/kg. Luego de la administración de dosis múltiples, Donepezilo se acumula en plasma entre 4 y 7 veces, y el estado estacionario se alcanza dentro de los 15 días.

Distribución

El volumen de distribución en el estado estacionario es de 12 a 16 l/kg. Donepezilo se une al plasma en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina (alrededor del 75%) y a la glicoproteína ácida alfa-1 (alrededor del 21%) en el rango de concentración de 2-1000 ng/ml.

Metabolismo y excreción

Donepezilo se excreta en la orina intacto y se metaboliza en gran parte a cuatro metabolitos principales, dos de los cuales son conocidos por ser activos, y una serie de metabolitos menores, no todos los cuales se han identificado. Estudios de farmacocinética de Donepezilo en sujetos sanos con isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4 experimentales glucuronidación. Después de la administración de Donepezilo marcado con ¹⁴C, se observó radiactividad en el plasma, expresada como un porcentaje de la dosis administrada, principalmente como Donepezilo intacto (53%) y como 6-O-desmetil donepezilo (11%), el cual se ha informado que inhibe la AChE en la misma medida que Donepezilo in vitro y se encontró en el plasma en concentraciones equivalentes a aproximadamente el 20% de Donepezilo. Aproximadamente el 57% y el 15% de la radiactividad total se recupera en la orina y las heces, respectivamente, durante un período de 10 días, mientras que el 28% permanece sin recuperar, y aproximadamente el 17% de la dosis de Donepezilo se recuperó en la orina como fármaco inalterado. El análisis del efecto del genotipo CYP2D6 en pacientes con enfermedad de Alzheimer demostró diferencias en los valores de depuración entre los subgrupos del genotipo CYP2D6. Sin comparación con los metabolizadores rápidos, los metabolizadores lentos presentan una depuración más rápida, más lenta y los metabolizadores ultralentos presentan una depuración 24% más rápida. Estos resultados sugieren que Donepezilo desempeña un rol menor en el metabolismo de Donepezilo.

Farmacocinética en poblaciones especiales

• Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (clearance de creatinina <18 ml/min/1,73 m²) el clearance de Donepezilo no fue diferente respecto del de sujetos sanos de edad y sexo similares.

• Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis alcohólica estable, la depuración del Donepezilo se redujo en un 20% en relación con sujetos sanos de la misma edad y sexo.

• Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se ha llevado a cabo ningún estudio farmacocinético formal para examinar las diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética de Donepezilo. Un análisis farmacocinético poblacional sugiere que la depuración de Donepezilo en los pacientes disminuye con la edad. Al compararse con sujetos de 65 años de edad, los sujetos de 90 años de edad presentan una disminución de la depuración del 17%, mientras que los sujetos de 40 años de edad presentan un aumento de la depuración del 33%. Es posible que el efecto de la edad sobre la depuración del Donepezilo no sea clínicamente significativo.

• Sexo y raza

No se ha llevado a cabo ningún estudio farmacocinético específico para investigar los efectos del sexo y la raza sobre la disposición del Donepezilo. Sin embargo, el análisis farmacocinético retrospectivo y el análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmáticas de Donepezilo medidas en pacientes con enfermedad de Alzheimer indican que el sexo y la raza (sujetos japoneses y caucásicos) no afectan la depuración de Donepezilo en un grado significativo.

• Peso corporal

En todo el rango de peso corporal comprendido entre 50 kg a 110 kg, se observó que la depuración aumentó de 7,7 l/h a 14,04 l/h, con un valor de 10 l/h para los individuos de 70 kg.

Intracciones farmacológicas

• Efecto de Donepezilo Clorhidrato sobre el metabolismo de otros fármacos

No se han llevado a cabo estudios clínicos *in vivo* para investigar el efecto de Clorhidrato de Donepezilo sobre la depuración de fármacos metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, cispripida, terfenadina) o por CYP2D6 (por ejemplo, imipramina). No obstante, los estudios *in vitro* muestran un índice bajo de unión a estas enzimas (media de Ki entre 50 y 130 microM), lo cual indica, dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas de Donepezilo (164 nM), que existen pocas probabilidades de interferencia. Según los estudios *in vivo* realizados, Donepezilo muestra poca o ninguna evidencia de inhibición directa del CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 en concentraciones clínicamente relevantes. Se desconoce si Donepezilo posee potencial de inducción enzimática. No se observaron efectos del Clorhidrato de Donepezilo sobre el metabolismo de teofilina, cimetidina, warfarina, digoxina y ketoconazol.

• Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del Donepezilo Clorhidrato Se ha identificado que los inhibidores de la colinesterasa como Donepezilo y Donepezilo Clorhidrato en concentraciones terapéuticas de Donepezilo no afectan el metabolismo de Donepezilo Clorhidrato en pacientes con enfermedad de Alzheimer. La depuración del Donepezilo, medidos en los pacientes en quienes se recibieron 10 o 23 mg en combinación con un inhibidor de CYP2D6 conocido. Este resultado concuerda con la conclusión de que CYP2D6 es una vía metabólica menor del Donepezilo. El metabolismo del Donepezilo Clorhidrato no se ve afectado significativamente por la administración concurrente de digoxina o cimetidina. Un estudio *in vitro* demostró que Donepezilo no era un sustrato de la P-glicoproteína.

• Fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas

Se han realizado estudios *in vitro* sobre el desplazamiento del fármaco entre esta alta unión (60%) y otros fármacos de unión alta: digoxina y warfarina. Donepezilo Clorhidrato en concentraciones de 0,3-10 microgramos/ml no afectó el desplazamiento de la albúmina humana de furosemida (5 microgramos/ml), digoxina (2 ng/ml) y warfarina (3 microgramos/ml). Del mismo modo, el unión de Donepezilo a la albúmina humana no resultó afectada por furosemida, digoxina y warfarina.

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

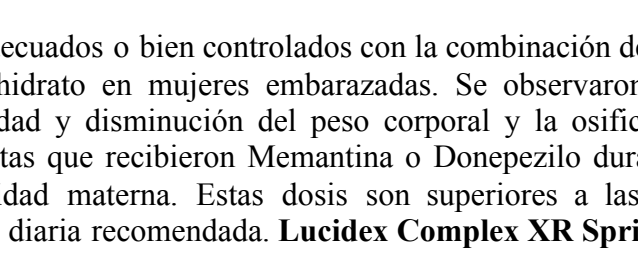
La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente. Deben valorarse la respuesta terapéutica y la tolerancia de cada paciente en particular, por lo que el tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Como posología media de orientación, se aconseja:

Con Donepezilo Clorhidrato y Donepezilo Clorhidrato (10 mg dos veces al día o 28 mg de liberación prolongada una vez al día) y Donepezilo Clorhidrato 10 mg al día pueden cambiar a **Lucidex Complex XR Sprinkle 28/10**, administrado una vez al día por la noche. Los pacientes deben comenzar a recibir **Lucidex Complex XR Sprinkle 28/10** el día siguiente a la última dosis de Memantina Clorhidrato y Donepezilo Clorhidrato administrados por separado. Si el paciente omite una sola dosis de **Lucidex Complex XR Sprinkle 28/10**, la dosis siguiente debe tomarse como estaba programada, sin duplicarla.

Modo de administración

Lucidex Complex XR Sprinkle puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de **Lucidex Complex XR Sprinkle** pueden ingerirse enteras o pueden abrirse y dispersar el contenido sobre un pequeño cantidad de alimento blando como puré de manzana para ser ingerido sin masticar o administrar por gastrostomía. Debe consumirse todo el contenido de cada cápsula de **Lucidex Complex XR Sprinkle**; la dosis no debe dividirse. Excepto cuando se abran y viertan sobre un alimento blando, como se describió anteriormente, las cápsulas de **Lucidex Complex XR Sprinkle** deben tragarse enteras. Las cápsulas no se deben cortar, masticar ni triturar.



Dosificación en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los pacientes con deterioro renal grave (clearance de creatinina de 5 a 29 ml/min, de acuerdo con la ecuación de Cockcroft-Gault), estabilizados con Memantina Clorhidrato (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y Donepezilo Clorhidrato 10 mg una vez al día, pueden cambiar a **Lucidex Complex XR Sprinkle 14/10**, administrado una vez al día.

CONTRAINDICACIONES

Lucidex Complex XR Sprinkle está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Memantina Clorhidrato, Donepezilo Clorhidrato, derivados de piridostina, o cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Anestesia

Al ser un inhibidor de la colinesterasa, es probable que Donepezilo exacerbe la relajación muscular de tipo succinilcolina durante el empleo de anestesia.

Afecciones cardiovasculares

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa, como Donepezilo, pueden tener efectos vagotónicos sobre los nodos sinuauricular y aurículoventricular. Estos efectos pueden manifestarse como bradicardia, bloqueo aurículoventricular en pacientes con o sin anomalías de la conducción cardíaca subyacentes conocidas. Se han informado episodios sincopales asociados al uso de Donepezilo Clorhidrato.

Úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal

Debido a su acción primaria, puede esperarse que los inhibidores de la colinesterasa, como Donepezilo, aumenten la secreción ácida gástrica debido al incremento de la actividad colinérgica. En estudios clínicos no se observó un incremento en la incidencia de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal con el uso de Donepezilo 5 o 10 mg al día. Los pacientes tratados con **Lucidex Complex XR Sprinkle** deben ser monitoreados estrechamente para detectar síntomas de hemorragia gastrointestinal activa u oculta, especialmente aquellos que presentan mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, quienes tengan antecedentes de úlcera o reciban conjuntamente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Náuseas y vómitos

Se ha demostrado que el tratamiento con Donepezilo produce diarrea, náuseas y vómitos al inicio del tratamiento. En los estudios de fase I y II, la mayoría de los eventos adversos fueron leves y transitorios, en ocasiones daban de una a tres semanas y resueltos durante el uso continuado del fármaco. Por este motivo, debe observarse estrechamente a los pacientes al inicio del tratamiento.

Afecciones genitourinarias

Si bien no se observó en estudios clínicos con Donepezilo, los colinomiméticos pueden causar obstrucción de las vías urinarias. Las condiciones que elevan el pH de la orina pueden disminuir la eliminación urinaria de Memantina, dando lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de la misma.

Convulsiones

Se considera que los colinomiméticos, incluido el Donepezilo, tienen cierto potencial para causar las convulsiones generalizadas. Sin embargo, las convulsiones también pueden ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsiva o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia.

Afecciones pulmonares

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa, como Donepezilo, deben prescribirse con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Interacciones medicamentosas

Uso de memantina con fármacos que alcalinizan la orina

La administración concomitante de Memantina con fármacos que alcalinizan la orina pueden conducir a una acumulación del fármaco, con el posible aumento de las reacciones adversas. El pH urinario es alterado por la dieta, con alimentos que elevan el pH de la orina (como el bicarbonato de sodio) y el estado clínico del paciente (por ejemplo, acidosis tubular renal o infecciones graves de las vías urinarias). Por lo tanto, Memantina debe utilizarse con precaución en estas condiciones.

Uso de memantina con otros antagonistas de NMDA

El uso combinado de Memantina con otros antagonistas de NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano) no se ha evaluado sistemáticamente, por lo cual dicho uso debe abordarse con precaución. Estos compuestos actúan en el mismo sistema receptor que Memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente relacionadas con el sistema nervioso central) pueden ser más frecuentes o más intensas.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del Donepezilo

Los inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y CYP2D6 (por ejemplo, quinidina), inhiben el metabolismo del Donepezilo in vitro. Se desconoce si existe un efecto clínico de la quinidina. Los metabolitos de CYP3A4 (por ejemplo, fenofenito, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían aumentar la tasa de eliminación de Donepezilo.

Uso de Donepezilo con anticolinérgicos

Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa, incluido Donepezilo, tienen el potencial de interferir con la actividad de los fármacos anticolinérgicos.

• Puede esperarse un efecto sinérgico cuando se administran inhibidores de la colinesterasa, incluido Donepezilo, de manera concomitante con succinilcolina, agentes bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos como bupropion.

Datos preclínicos de seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Memantina Clorhidrato

No hubo evidencia de carcinogenicidad en un estudio de administración oral de 113 semanas de duración con ratones, a dosis de hasta 40 mg/kg/día (7 veces la dosificación de Memantina administrada a la dosis máxima recomendada para seres humanos [DMRH] de la combinación Memantina / Donepezilo de liberación prolongada [28 mg/10 mg]) calculado en base a mg/m².

Tampoco hay evidencia de carcinogenicidad en ratas tratadas por vía oral con dosis de hasta 40 mg/kg/día durante 71 semanas, seguido de 20 mg/kg/día (14 y 7 veces la DMRH expresada en mg/m², respectivamente) en el curso de 128 semanas.

No se observó presencia de genotoxicidad en un ensayo de mutación inversa in vitro con *S. typhimurium* o *E. coli*, una prueba de aberración cromosómica in vitro en linfocitos humanos, un ensayo de citogenética *in vivo* de daño cromosómico en ratas y un ensayo *in vitro* de micronúcleos de ratón. Los resultados fueron equívocos en un ensayo de mutación génica in vitro que utilizó células V79 de hámster chino.

No se observó reducción de la fertilidad o la capacidad reproductiva en ratas tratadas con dosis de hasta 18 mg/kg/día (6 veces la dosis de Memantina a la DMRH expresada en mg/m²) por vía oral durante 14 días antes del apareamiento y durante la gestación y la lactancia en las hembras, o desde 60 días antes del apareamiento en los machos.

Donepezilo Clorhidrato

No hay ninguna evidencia de potencial carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad con Donepezilo de 88 semanas de duración realizado en ratones con dosis orales de hasta 180 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis de Donepezilo a la DMRH expresada en mg/m²), o en un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas de duración en ratas con dosis orales de hasta 30 mg/kg/día (aproximadamente 30 veces la dosis de Donepezilo a la DMRH expresada en mg/m²).

El Donepezilo fue negativo en una batería de ensayos de genotoxicidad (mutación inversa bacteriana in vitro, linfoma tk de ratón in vitro, aberración cromosómica in vitro y micronúcleos de ratón *in vivo*).

No se observó efecto sobre la fertilidad en ratas a dosis orales de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis de Donepezilo a la DMRH expresada en mg/m²) cuando se administró a machos y hembras antes y durante el apareamiento y se continuó en las hembras durante el período de implantación.

Toxicología y farmacología en animales

Memantina induce lesiones neuronales (vacuolización y necrosis) en las células multipolares y piramidales de las capas corticales III y IV de las neocórtices posteriores de la circunvolución del cíngulo y de las fasciculas (retrosplenial) en ratas, similares a las que ocurren en roedores tratados con otros antagonistas del receptor NMDA. Las lesiones se observaron después de una única dosis de Memantina. En un estudio en el que se administró a ratas dosis orales diarias de Memantina durante 14 días, la dosis sin efecto para necrosis neuronal fue de 4 veces la dosis de Memantina administrada a la DMRH de la combinación Memantina / Donepezilo de liberación prolongada, expresada en mg/m².

En estudios de neurotoxicidad aguda y a dosis repetidas en ratas hembras, la administración oral de Memantina sola o en combinación con Donepezilo Clorhidrato a la DMRH expresada en la incidencia, gravedad y distribución de la neurodegeneración o asociación con la Memantina sola. Los niveles en que la combinación no presentó efectos se compararon con las exposiciones de Memantina y Donepezilo en plasma clínicamente relevantes. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en los seres humanos.

Embarazo

No hay estudios adecuados o bien controlados con la combinación de Memantina Clorhidrato / Donepezilo Clorhidrato o en mujeres embarazadas. Se observaron efectos adversos en el desarrollo fetal y en la sobrevivencia de las crías de la combinación de Memantina Clorhidrato / Donepezilo Clorhidrato durante el período de desarrollo de la gestación y la lactancia en ratas. Se observó un aumento de la mortalidad neonatal y una disminución de la supervivencia de las crías durante el período de desarrollo de la gestación y la lactancia en las hembras, o desde 60 días antes del apareamiento en los machos.

La administración oral de Donepezilo a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis no produjo efectos teratogénicos en dosis de hasta 16 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis de Donepezilo a la DMRH expresada en mg/m²) y Memantina / Donepezilo, calculado en base a mg/m² y 10 mg/kg/día (aproximadamente 7 veces la DMRH, calculado en base a mg/m², respectivamente) en la administración