

Oldinot Duo®

Memantina HCl 28 mg

Donepepilo HCl 10 mg

Compridos de liberación controlada



INDUSTRIA ARGENTINA
Venta bajo receta archivada

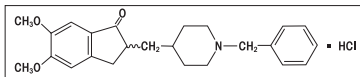
Fórmula:
Cada comprimido de liberación controlada de *Oldinot Duo®* contiene: 10 mg de Donepepilo clorhidrato de liberación inmediata y 28 mg de Memantina clorhidrato de liberación prolongada. Excipientes: etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, colorante azul FDC Nro 2 laca aluminica, óxido de hierro amarillo (CI 77492), celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón de maíz, lactosa hidratada, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.

Acción terapéutica:
Oldinot Duo® es una combinación a dosis fijas de clorhidrato de Donepepilo y clorhidrato de Memantina de liberación prolongada. Ambos son antidepresivos.
• El Donepepilo es un inhibidor selectivo y reversible de la enzima acetilcolinesterasa.
• La Memantina es un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) a nivel del sistema nervioso central. Código ATC: N06DA52

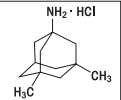
Indicaciones:
Oldinot Duo® está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a severa en pacientes en tratamiento y estabilizados con 10 mg por día de Donepepilo. El tratamiento con *Oldinot Duo®* debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y manejo de la demencia tipo Alzheimer.

Características farmacológicas:
Propiedades farmacodinámicas.
Los comprimidos de liberación controlada de *Oldinot Duo®* contienen dos principios activos: el clorhidrato de Donepepilo y el clorhidrato de Memantina. Se conoce que cada uno de esos principios activos tiene un mecanismo de acción diferente en la demencia de tipo Alzheimer.

Donepepilo: La denominación química del clorhidrato de Donepepilo es clorhidrato de 2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-indeno-1-uno.



La fórmula molecular es C24H29NO3HCl y el peso molecular es 415,96. El clorhidrato de Donepepilo es un polvo cristalino blanco. El conocimiento actual sobre la patogenia de los signos y síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer atribuyen algunos de ellos a una deficiencia de la neurotransmisión colinérgica. Se postula que el Donepepilo ejerce su acción terapéutica mediante el aumento de la función colinérgica. Esto se logra aumentando la concentración de acetilcolina en el sistema nervioso central a través de la inhibición reversible de su hidrólisis por la acetilcolinesterasa. No existen evidencias de que el Donepepilo evite o enlentezca la neurodegeneración en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Memantina: La denominación química del clorhidrato de Memantina es clorhidrato de 1-amino-3,5-dimetiladamantano, con la siguiente fórmula estructural:

La fórmula molecular es C12H21N+HCl y el peso molecular es 215,76. El clorhidrato de Memantina es un polvo fino blanco o blanquecino.
Existe una hipótesis de que la activación persistente de los receptores NMDA del sistema nervioso central por el aminoácido excitatorio glutamato contribuye a la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer. Se postula que la Memantina ejerce su efecto terapéutico mediante su efecto como antagonista no competitivo (de canales abiertos) de afinidad baja a moderada del receptor NMDA, que se une preferencialmente a los canales catiónicos operados por el receptor NMDA. No existen evidencias de que la Memantina evite o enlentezca la neurodegeneración en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Propiedades farmacocinéticas.
En un estudio clínico se demostró que la administración de clorhidrato de Donepepilo y clorhidrato de Memantina de liberación prolongada es bioequivalente a la administración de los mismos activos de manera individual. La exposición (ABC y C_{max}) del Donepepilo y de la Memantina luego de la administración de una forma farmacéutica a dosis fijas en ayunos o con los alimentos fue similar.

Donepepilo: La farmacocinética del Donepepilo es lineal en un rango de dosis de 1 a 10 mg administrados una vez al día. La tasa y el grado de absorción del clorhidrato de Donepepilo no están influenciados por los alimentos. El Donepepilo se absorbe con una biodisponibilidad oral relativa del 100% y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 3 a 4 horas. La vida media de eliminación del Donepepilo es de alrededor de 70 horas. Luego de la administración de dosis múltiples, el Donepepilo se acumula en el plasma unas 4-7 veces y el equilibrio estacionario se alcanza en 15 días. El volumen de distribución en estado de equilibrio es de 12-16 l/kg. La unión del Donepepilo a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 96%, sobre todo a la albúmina (cerca del 75%) y a la alfa-1-glicoproteína ácida (cerca del 21%).

El Donepepilo se excreta en la orina, tanto en forma intacta como metabolizado extensamente a cuatro metabolitos principales, dos de los cuales son activos, y a diversos metabolitos menores, los que no se identificaron en su totalidad. El Donepepilo se metaboliza por las isoenzimas del CYP450 2D6 y 3A4 y es sujeto a glucuronización. Luego de la administración de Donepepilo marcado con ¹⁴C, la radiactividad plasmática expresada como un porcentaje de la dosis administrada se presentó como Donepepilo intacto (53%) y como 6-O-desmetil Donepepilo (11%). Aproximadamente el 57% y el 15% de la radiactividad total se recuperó en la orina y en las heces, respectivamente, en un periodo de 10 días, mientras que no se recuperó el 28%, con cerca de un 17% de la dosis de Donepepilo que se recuperó en la orina como fármaco sin modificar. El estudio del efecto del genotipo CYP2D6 en pacientes con Alzheimer mostró diferencias en los valores de depuración entre los subgrupos con genotipo CYP2D6. En comparación con los metabolizadores rápidos, los metabolizadores lentos tuvieron una depuración 31,5% menor y los metabolizadores ultrarápidos tuvieron una depuración 24% más rápida. Estos resultados sugieren que el CYP2D6 tiene un rol menor en el metabolismo del Donepepilo.

Insuficiencia renal: en un estudio de 11 pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (ClCr <18 ml/min/1,73 m²), la depuración del clorhidrato de Donepepilo no fue diferente en comparación con 11 sujetos sanos emparejados por edad y sexo. Enfermedad hepática: en un estudio de 10 pacientes con cirrosis alcohólica estable, la depuración del clorhidrato de Donepepilo disminuyó un 20% en comparación con 10 sujetos sanos emparejados por edad y sexo.

Edad: no se realizaron estudios farmacocinéticos formales para evaluar las diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética del clorhidrato de Donepepilo. El análisis farmacocinético poblacional sugirió que la depuración del Donepepilo en los pacientes disminuye al aumentar la edad. Cuando se comparan con sujetos de 65 años de edad, los sujetos de 90 años de edad tienen una disminución de la depuración del 17%, mientras que los sujetos de 40 años de edad tienen un aumento de la depuración del 33%. Es posible que el efecto de la edad sobre la depuración del Donepepilo no sea clínicamente significativo.

Sexo y raza: no se realizaron estudios farmacocinéticos específicos para estudiar los efectos del sexo y de la raza en la disposición del clorhidrato de Donepepilo. Sin embargo, el análisis farmacocinético retrospectivo y el análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmáticas del Donepepilo medidas en los pacientes con enfermedad de Alzheimer indican que el sexo y la raza (japonesa y caucásica) no afectaron la depuración del clorhidrato de Donepepilo en grado significativo. Peso corporal: se observó una relación entre el peso corporal y la depuración. En un rango de peso corporal de 50 kg a 110 kg, la depuración aumentó de 7,77 l/h a 14,04 l/h, con un valor de 10 l/h para individuos de 70 kg.

Memantina: La Memantina es bien absorbida luego de la administración oral y tiene una farmacocinética lineal por encima del rango de la dosis terapéutica. Se excreta predominantemente sin cambios en la orina y tiene una vida media de eliminación terminal de alrededor de 60 a 80 horas. En un estudio que comparó 28 mg una vez al día de clorhidrato de Memantina de liberación prolongada con 10 mg dos veces al día de clorhidrato de Memantina, los valores de C_{max} y ABC₀₋₂₄ fueron 48% y 33% mayores para el régimen de dosificación con clorhidrato de Memantina de liberación prolongada, respectivamente. Luego de la administración de dosis múltiples de clorhidrato de Memantina de liberación prolongada, las concentraciones máximas de Memantina se produjeron alrededor de 9-12 horas luego de la dosis. No existen diferencias en la absorción del clorhidrato de Memantina de liberación prolongada cuando se toma el comprimido intacto o cuando su contenido se desgrana en puré de manzanas.

Luego de la administración de dosis únicas, no hay diferencias en la exposición de la Memantina, con base en la C_{max} o en el ABC, para el clorhidrato de Memantina de liberación prolongada cuando el producto farmacéutico se administra con los alimentos o con el estómago vacío. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan alrededor de 18 horas después de la administración con los alimentos en comparación con aproximadamente 25 horas después de la administración con el estómago vacío. El volumen de distribución promedio de la Memantina es de 9-11 l/kg y la unión a proteínas plasmáticas es baja (45%).

La Memantina tiene un metabolismo hepático parcial. El sistema enzimático microsómico hepático CYP450 no tiene un rol significativo en el metabolismo de la Memantina. Se excreta predominantemente en la orina, sin cambios. Cerca del 48% del fármaco administrado se excreta en la orina sin cambios; el resto se convierte principalmente en tres

metabolitos polares que poseen una actividad antagonista mínima del receptor NMDA: el conjugado N-glucuronido, 6-hidroxi Memantina y 1-nitroso-memantina desaminada. En total, el 74% de la dosis administrada se excreta como la suma del fármaco original y del conjugado N-glucuronido. La depuración renal involucra la secreción tubular activa moderada por una reabsorción tubular dependiente del pH.

Insuficiencia renal: la farmacocinética de la Memantina se evaluó luego de la administración oral de dosis únicas de 20 mg de clorhidrato de Memantina en 8 sujetos con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina, ClCr, >50-80 ml/min), 8 sujetos con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-49 ml/min), 7 sujetos con insuficiencia renal severa (ClCr 5-29 ml/min) y 8 sujetos sanos (ClCr >80 ml/min), emparejados por más posible por edad, peso y sexo con los sujetos con insuficiencia renal. El ABC_{0-∞} promedio aumentó 18%, 41% y 95% en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos.

Insuficiencia hepática: la farmacocinética de la Memantina se evaluó luego de la administración de dosis únicas orales de 20 mg en 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh, puntaje de 7-9) y en 8 sujetos emparejados por edad, sexo y peso con los sujetos con insuficiencia hepática. No hubo cambios en la exposición de la Memantina (con base en la C_{max} y en el ABC) en los sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con los sujetos sanos. Sin embargo, la vida media de eliminación terminal aumentó alrededor del 16% en los sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con los sujetos sanos. La farmacocinética de la Memantina no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa. Sexo: luego de la administración de dosis múltiples de 20 mg por día de clorhidrato de Memantina, las mujeres tuvieron mayor exposición que los hombres, pero no hubo diferencias en la exposición cuando se consideró el peso corporal.

Ancianos: la farmacocinética de la Memantina en sujetos jóvenes y ancianos es similar.

Posología y forma de administración:
La dosis recomendada de *Oldinot Duo®* es de 28 mg/10 mg una vez al día. Los pacientes en tratamiento y estabilizados con Donepepilo (10 mg/día) y con Memantina (10 mg dos veces al día o 28 mg/día con la fórmula de liberación prolongada) pueden cambiar por *Oldinot Duo®* 28 mg/10 mg, administrado una vez al día en la noche. Los pacientes deben comenzar con *Oldinot Duo®* al día siguiente de la última dosis de Donepepilo y Memantina administrados por separado. Si un paciente olvida una dosis única de *Oldinot Duo®*, la próxima dosis debe tomarse según lo programado sin duplicar la dosis.

Oldinot Duo® puede administrarse con o sin alimentos. Los comprimidos de liberación controlada de *Oldinot Duo®* deben ser ingeridos enteros. No deben partirse, triturarse o masticarse.

Contraindicaciones:
• Hipersensibilidad conocida a los principios activos (Donepepilo / Memantina), a los derivados piperidínicos o a los excipientes.
• Embarazo y lactancia.
• Menores de 18 años.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:
Anestesia: Es probable que el clorhidrato de Donepepilo, uno de los principios activos de *Oldinot Duo®*, como inhibidor de la colinesterasa, exagere la relajación muscular de tipo succinilcolínica durante la anestesia.

Enfermedad cardiovascular: Debido a sus efectos farmacológicos, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre los nodos sinusal y auriculoventricular. Este efecto puede manifestarse como bradicardia o bloqueo cardíaco en pacientes con o sin trastornos subyacentes conocidos de la conducción cardíaca. Se informaron episodios sincopales asociados con el uso del clorhidrato de Donepepilo.

Enfermedad ulcerosa péptica y sangrado gastrointestinal. Puede verse que, a través de su efecto principal, los inhibidores de la colinesterasa aumentan la secreción ácida gástrica por una mayor actividad colinérgica. Los estudios clínicos con clorhidrato de Donepepilo en dosis de 5 mg/día a 10 mg/día no mostraron, en comparación con el placebo, incrementos en la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica ni de sangrado gastrointestinal. En los pacientes tratados con este medicamento debe controlarse estrechamente la aparición de síntomas de sangrado gastrointestinal activo u oculto, sobre todo en aquellos con mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa o que reciben antiinflamatorios no esteroideos (AINE). **Náuseas y vómitos:** Al iniciarse el clorhidrato de Donepepilo, uno de los principios activos de *Oldinot Duo®*, como consecuencia predecible de sus propiedades farmacológicas, demostró producir diarrea, náuseas y vómitos. Aunque en la mayoría de los casos estos efectos fueron leves y transitorios, en ocasiones con una duración de una a tres semanas, y se resolvieron con el uso continuo del Donepepilo, los pacientes deben controlarse estrechamente al inicio del tratamiento.

Patologías genitourinarias: Aunque no se observaron en los estudios clínicos con clorhidrato de Donepepilo, los medicamentos que proveen una mayor actividad colinérgica pueden causar obstrucciones al flujo vesical. Las enfermedades que elevan el pH urinario pueden disminuir la eliminación urinaria de Memantina, ocasionando mayores niveles plasmáticos de Memantina. **Convulsiones:** Se cree que los medicamentos que provocan una mayor actividad colinérgica como el Donepepilo, tienen cierto potencial de causar convulsiones genera-

lizadas. Sin embargo, la actividad convulsiva también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. **Patología pulmonar:** Debido a sus efectos de mayor actividad colinérgica, los inhibidores de la colinesterasa deben prescribirse con precaución en pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Uso en poblaciones especiales:
Embarazo: No existe información adecuada sobre el riesgo en el embarazo asociado con el uso de esta especialidad medicinal o de sus principios activos (Donepepilo y Memantina). En la descendencia de ratas que recibieron Memantina o Donepepilo durante el embarazo en dosis asociadas con una toxicidad materna mínima, se observaron efectos adversos sobre el desarrollo (mortalidad y disminución del peso corporal y osificación esquelética). Estas dosis son mayores que las utilizadas en los seres humanos con la dosis diaria recomendada de *Oldinot Duo®*. La administración oral de Memantina (2, 6 o 18 mg/kg/día) en ratas durante el período de organogénesis causó una menor osificación esquelética de los fetos con la dosis máxima evaluada. La mayor dosis (6 mg/kg) es 2 veces la dosis de Memantina con la dosis diaria recomendada en seres humanos (10 mg de Donepepilo / 28 mg de Memantina) con base en el área de superficie corporal (mg/m²). La administración oral de Memantina en conejos (3, 10 o 30 mg/kg/día) durante el período de organogénesis no causó efectos adversos sobre el desarrollo. La máxima dosis evaluada es aproximadamente 20 veces la dosis de Memantina administrada en el humano (28 mg/día) con base en mg/m².

En ratas, se administró Memantina (2, 6 o 18 mg/kg/día) por vía oral antes y durante el apareamiento y, en las hembras, durante el período de organogénesis o en forma continua desde la lactancia hasta el destete. Con la máxima dosis evaluada se observó menor osificación esquelética de los fetos y menor peso corporal de las crías. La mayor dosis (6 mg/kg/día) es 2 veces la dosis de Memantina con base en mg/m². La administración oral de Memantina (2, 6 o 18 mg/kg/día) en ratas desde las etapas tardías de la gestación hasta la lactancia y el destete causó menores pesos corporales de las crías con la máxima dosis evaluada. La mayor dosis sin efecto (6 mg/kg/día) es aproximadamente 2 veces la dosis de Memantina con base en mg/m².

La administración oral de Donepepilo en ratas y conejos durante el período de organogénesis no causó efectos adversos sobre el desarrollo. Las máximas dosis (16 y 10 mg/kg/día, respectivamente) fueron aproximadamente 15 y 7 veces, respectivamente, la dosis de Donepepilo (10 mg/día) con base en mg/m². La administración oral de Donepepilo (1, 3 o 10 mg/kg/día) en ratas durante las etapas tardías de la gestación hasta la lactancia y el destete causó un aumento de los fetos muertos y de la mortalidad de las crías con la máxima dosis evaluada. La mayor dosis sin efecto (3 mg/kg/día) es aproximadamente 3 veces la dosis de Donepepilo (10 mg/día) con base en mg/m².

Lactancia: No existe información sobre la presencia de Memantina o de Donepepilo en el leche materna, sobre los efectos sobre los lactantes ni sobre los efectos de *Oldinot Duo®* o de sus metabolitos sobre la producción de leche. **Uso en pediatría:** No se estableció la seguridad y eficacia de *Oldinot Duo®* en los pacientes pediátricos.

Uso en geriatría: La mayoría de las personas con enfermedad de Alzheimer tienen 65 años de edad o más. En el estudio clínico del clorhidrato de Memantina de liberación prolongada, la edad promedio de los pacientes fue de 77 años; más del 91% de los pacientes tenía 65 años de edad o más, el 67% tenía 75 años de edad o más y el 14% tenía 85 años de edad o más. De estos pacientes se obtuvieron los datos de eficacia y seguridad. No hubo diferencias clínicamente significativas en la mayoría de los eventos adversos informados por los pacientes ≥65 años de edad y <65 años de edad. La edad promedio de los pacientes enrolados en los estudios clínicos con clorhidrato de Donepepilo era de 73 años; el 80% de estos pacientes tenía entre 65 y 84 años de edad y el 49% de los pacientes tenía 75 años de edad o más. De estos pacientes se obtuvieron los datos de eficacia y seguridad. No hubo diferencias clínicamente significativas en la mayoría de los eventos adversos informados por los pacientes ≥65 años de edad y <65 años de edad.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, no es necesario ajustar la posología. Se recomienda disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa, para ello lo recomendado es consumir los principios activos por separado. **Insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, no es necesario ajustar la posología. *Oldinot Duo®* no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Reacciones adversas:
Donepepilo: Reacciones adversas que causaron la discontinuación del Donepepilo. En los estudios clínicos controlados del clorhidrato de Donepepilo, la tasa de discontinuación por reacciones adversas en los pacientes tratados fue aproximadamente del 12%, en comparación con el 7% en los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la discontinuación, definidas como aquellas que ocurren al menos en el 2% de los pacientes con Donepepilo y con una incidencia del doble o más de la observada con el placebo, fueron anorexia (2%), náuseas (2%), diarrea (2%) e infección urinaria (2%). Reacciones adversas más frecuentes con Donepepilo. Las reacciones adversas más frecuentes informadas con el Donepepilo en los estudios clínicos controlados en pacientes con enfermedad de Alzheimer, definidas como aquellas que ocurren con una frecuencia



de al menos un 5% en el grupo con Donepecilo y con una frecuencia del doble o más que la del placebo, fueron: diarrea, anorexia, vómitos, náuseas, insomnio, calambres musculares, fatiga y equimosis.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia $\geq 2\%$ en el grupo Donepecilo y con una mayor frecuencia que con el placebo en los estudios controlados en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa.

| Reacciones adversas con Donepecilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer | | |
|---|---------------------|---|
| Sistema orgánico/Evento adverso | Placebo (n = 392) % | Clorhidrato de donepecilo 10 mg/día (n = 501) % |
| Porcentaje de pacientes con cualquier evento adverso | 73 | 81 |
| Cuerpo en su conjunto | | |
| Accidente | 12 | 13 |
| Infección | 9 | 11 |
| Cefalea | 3 | 4 |
| Dolor | 2 | 3 |
| Dolor de espalda | 2 | 3 |
| Fiebre | 1 | 2 |
| Dolor torácico | <1 | 2 |
| Sistema cardiovascular | | |
| Hipertensión | 2 | 3 |
| Hemorragia | 1 | 2 |
| Síncope | 1 | 2 |
| Sistema digestivo | | |
| Diarrea | 4 | 10 |
| Vómitos | 4 | 8 |
| Anorexia | 4 | 8 |
| Náuseas | 2 | 6 |
| Sistema hemático y linfático | | |
| Equimosis | 2 | 5 |
| Sistemas metabólico y nutricional | | |
| Aumento de la creatina fosfoquinasa | 1 | 3 |
| Deshidratación | 1 | 2 |
| Hiperlipemia | <1 | 2 |
| Sistema nervioso | | |
| Insomnio | 4 | 5 |
| Hostilidad | 2 | 3 |
| Nerviosismo | 2 | 3 |
| Alucinaciones | 1 | 3 |
| Somnolencia | 1 | 2 |
| Mareos | 1 | 2 |
| Depresión | 1 | 2 |
| Confusión | 1 | 2 |
| Labilidad emocional | 1 | 2 |
| Trastorno de la personalidad | 1 | 2 |
| Piel y anexos | | |
| Eceema | 2 | 3 |
| Sistema urogenital | | |
| Incontinencia urinaria | 1 | 2 |

Memantina: El clorhidrato de Memantina de liberación prolongada se evaluó en un estudio doble ciego y controlado con placebo en 676 pacientes con demencia de tipo Alzheimer moderada a severa (341 pacientes tratados con una dosis de Memantina de 28 mg/día y 335 pacientes tratados con placebo) durante un período de tratamiento de hasta 24 semanas.

Reacciones adversas que causaron la discontinuación de Memantina. En el estudio clínico controlado con placebo la proporción de pacientes en el grupo con Memantina de liberación prolongada en dosis de 28 mg/día y en el grupo con placebo que discontinuaron el tratamiento por reacciones adversas fue del 10% y 6%, respectivamente. La reacción adversa más frecuente que causó la discontinuación del tratamiento en el grupo de Memantina de liberación prolongada fueron los mareos, con una frecuencia del 1,5%.

Reacciones adversas más frecuentes con Memantina. Las reacciones adversas más frecuentes con Memantina de liberación prolongada en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa, definidas como aquellas que ocurren con una frecuencia de al menos un 5% en el grupo con Memantina de liberación prolongada y con una mayor frecuencia que con el placebo, fueron cefalea, diarrea y mareos.

La tabla de abajo enumera las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia $\geq 2\%$ en el grupo tratado con Memantina de liberación prolongada y ocurrieron con una mayor frecuencia que con el placebo.

| Reacciones adversas con Memantina de liberación prolongada en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa | | |
|---|---------------------|---|
| Reacción adversa | Placebo (n = 335) % | Clorhidrato de memantina de liberación prolongada 28 mg (n = 341) % |
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Diarrea | 4 | 5 |
| Constipación | 1 | 3 |
| Dolor abdominal | 1 | 2 |
| Vómitos | 1 | 2 |
| Infecciones e infestaciones | | |
| Influenza | 3 | 4 |
| Investigaciones | | |
| Aumento de peso | 1 | 3 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | | |
| Dolor de espalda | 1 | 3 |
| Trastornos del sistema nervioso | | |
| Cefalea | 5 | 6 |
| Mareos | 1 | 5 |
| Somnolencia | 1 | 3 |
| Trastornos psiquiátricos | | |
| Ansiedad | 3 | 4 |
| Depresión | 1 | 3 |
| Agresión | 1 | 2 |
| Trastornos renales y urinarios | | |
| Incontinencia urinaria | 1 | 2 |
| Trastornos vasculares | | |
| Hipertensión | 2 | 4 |
| Hipotensión | 1 | 2 |

Experiencia post-comercialización.

Durante el uso posterior a la aprobación de los principios activos Donepecilo y Memantina se identificaron algunos eventos adversos. Como estos se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular con certeza su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a los fármacos. **Donepecilo:** dolor abdominal, agitación, colestasis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco (todos los tipos), anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis y erupción.

Memantina: insuficiencia renal aguda, agranulocitosis, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatitis, leucopenia (incluida la neutropenia), pancreatitis, pancitopenia, síndrome de Stevens-Johnson, ideación suicida, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

Interacciones farmacológicas:

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del Donepecilo: Los inhibidores del CYP3A4 (ej., ketoconazol) y del CYP2D6 (ej., quinidina), inhiben el metabolismo del Donepecilo in vitro. Se desconoce si existe un efecto clínico de la quinidina. Los inductores del CYP3A4 (ej., fenitoina, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían aumentar la velocidad de eliminación del Donepecilo. **Uso del Donepecilo con anticolinérgicos:** Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa, incluido el Donepecilo, tienen el potencial de interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos.

Uso del Donepecilo con agentes colinérgicos y otros inhibidores de la colinesterasa: Puede esperarse un efecto sinérgico cuando los inhibidores de la colinesterasa, incluido el Donepecilo, se administran en forma conjunta con succinilcolina, agentes bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos como el bethanechol.

Uso de Memantina con fármacos que alcalinizan la orina: El clearance de la Memantina se redujo alrededor del 80% en condiciones de orina alcalina con un pH de 8. Por lo tanto, las alteraciones del pH urinario hacia una condición alcalina pueden causar una acumulación del fármaco con un posible aumento de las reacciones adversas. El pH urinario se altera por la dieta, los medicamentos (por ej., inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y el estado clínico del paciente (por ej., acidosis tubular renal o infecciones urinarias severas). Por lo tanto, la Memantina debe usarse con precaución en estos condiciones.

Uso de Memantina con otros antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA): El uso combinado de clorhidrato de Memantina con otros antagonistas del NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano) no se evaluó sistemáticamente y dicho uso debe abordarse con precaución.

Sobredosis

Los anticolinérgicos terciarios como la atropina pueden usarse como antídoto de la sobredosis de Donepecilo. No se conocen antídotos específicos para la sobredosis de Memantina; sin embargo, puede incrementarse la eliminación de la Memantina

acidificando la orina.

La sobredosificación con Donepecilo puede producir crisis colinérgicas caracterizadas por náuseas severas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que aumente la debilidad muscular y se produzca la muerte si se afectan los músculos respiratorios. Los anticolinérgicos terciarios como la atropina pueden usarse como antídotos para la sobredosificación con clorhidrato de Donepecilo. Se desconoce si el clorhidrato de Donepecilo o sus metabolitos pueden eliminarse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración). Con mayor frecuencia, los signos y síntomas que acompañan a la sobredosificación con Memantina, sola o combinada con otros fármacos con alcohol, en los estudios clínicos y a partir de la experiencia con la comercialización mundial incluyen agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios ECG, aumento de la presión arterial, letargo, pérdida de la conciencia, psicosis, inquietud, movimientos lentos, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. La máxima ingestión conocida de Memantina a nivel mundial fue de 2 gramos en un individuo que tomó Memantina junto con medicamentos antihipertensivos no especificados. Esta persona experimentó coma, diplopía y agitación, pero luego se recuperó. Un paciente que participaba en un estudio clínico con clorhidrato de Memantina de liberación prolongada tomó accidentalmente 112 mg diarios de clorhidrato de Memantina de liberación prolongada durante 31 días y experimentó aumento del ácido úrico sérico, aumento de la fosfatasa alcalina sérica y disminución del recuento plaquetario. No se observaron casos fatales con sobredosis de Memantina sola.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247 Hospital Dr. A. Posadas: Tel. (011) 4654-6648/4658-7777 Centro Nacional de Intoxicaciones Tel: 0800-333-0160 Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix **0800-333-3532**

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar a temperatura ambiente menor a 30 °C.

Presentaciones:

Envases conteniendo 30 comprimidos de liberación controlada.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.585. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Alfredo J. Boccardo.

Fecha de última revisión: Enero / 2018

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera.

Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto colateral que no esté documentado en este prospecto, por favor hacerlo saber a su médico.

Contenido del prospecto

1. Qué es *Oldinat Duo®* y para qué se utiliza
2. Antes de usar *Oldinat Duo®*
3. Cómo utilizar *Oldinat Duo®*
4. Cuidados los posibles efectos adversos de *Oldinat Duo®*
5. Conservación de *Oldinat Duo®*
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es *Oldinat Duo®* y para qué se utiliza

Oldinat Duo® contiene los principios activos Donepecilo (un inhibidor de la acetilcolinesterasa) y Memantina (un antagonista del receptor NMDA). Ambos pertenecen a un grupo de medicamentos denominados antidecendentes.

Oldinat Duo® es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza para el tratamiento de la demencia moderada a severa en personas con enfermedad de Alzheimer.

2. Antes de usar *Oldinat Duo®*.

- No debe utilizar *Oldinat Duo®*
- Si es alérgico a Donepecilo, a Memantina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
 - Si es menor de 18 años.
 - Si está embarazada o en período de amamantamiento.

Tenga especial cuidado con *Oldinat Duo®*

Consulte a su médico antes de empezar a tomar *Oldinat Duo®*.

A continuación se citan otras razones por las que *Oldinat Duo®* puede no ser adecuado para usted. Si usted se encuentra en alguno de estos casos, informe a su médico antes de tomar este medicamento:

- Si tiene problemas en el corazón como latidos irregulares, lentos o rápidos.
- Si tiene asma o problemas pulmonares crónicos.
- Si ha tenido o tiene convulsiones.
- Si padece de úlcera en el estómago o en el duodeno.
- Si realizará algún procedimiento quirúrgico u odontológico que requiera el uso de anestesia.
- Está embarazada o piensa que puede estarlo.
- Si está amamantando.
- Informe a su médico sobre los medicamentos que consume, tanto los recetados y los de venta libre (incluidos los suplementos nutricionales, vitaminas y hierbas).

3. Como utilizar *Oldinat Duo®*

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. *Oldinat Duo®* es de uso exclusivo por vía oral.

No debe cambiarse la dosis ni dejar de tomar *Oldinat Duo®* sin hablar con su médico.

Tomar un comprimido de liberación controlada de *Oldinat Duo®* por la noche antes de ir a dormir. No tome más de un comprimido de liberación controlada por día.

- *Oldinat Duo®* se puede tomar con o sin los alimentos.
- Los comprimidos de liberación controlada de *Oldinat Duo®* deben ser ingeridos enteros. No deben partirse, triturarse o masticarse.

Si usa más *Oldinat Duo®* del que debe

Si usted usa más dosis de *Oldinat Duo®* que las indicadas, contacte inmediatamente con su médico, vaya a un centro de atención médica inmediata o consulte con un centro de atención toxicológica.

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247
- Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800-3330-0160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix **0800-333-3532**

Si olvida usar *Oldinat Duo®*

Si usted olvida tomar la dosis diaria de *Oldinat Duo®*, tome el comprimido de liberación controlada en su próxima dosis programada. No tome 2 dosis de *Oldinat Duo®* a la vez.

4. Cuidados los posibles efectos adversos de *Oldinat Duo®*

Al igual que todos los medicamentos, *Oldinat Duo®* puede producir efectos adversos, aunque no todos las personas los sufran. Los efectos adversos más frecuentes con Donepecilo incluyen: diarrea, disminución del apetito, moretones. Los efectos adversos más frecuentes con Memantina incluyen: cefalea, diarrea y mareos. Hay otros efectos adversos descriptos como: problemas musculares en caso de necesitar anestesia, latidos cardíacos lentos y desmayos, acidez gástrica, náuseas, vómitos, dificultad para orinar normalmente, convulsiones, dificultad para respirar (sobre todo en personas con antecedentes de asma o enfermedades pulmonares). Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234

5. Conservación de *Oldinat Duo®*

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30 °C.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de *Oldinat Duo®*

Los principios activos son: Memantina clorhidrato y Donepecilo clorhidrato. Cada comprimido de liberación controlada de *Oldinat Duo®* contiene: 10 mg de Donepecilo clorhidrato de liberación inmediata y 28 mg de Memantina clorhidrato de liberación prolongada. Excipientes: etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, colorante azul FDC Nro 2, laca aluminica, óxido de hierro amarillo (CI 77492), celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón de maíz, lactosa hidratada, croscarmellose sódica, estearato de magnesio.

Presentaciones de *Oldinat Duo®*

Oldinat Duo®: envases por 30 comprimidos de liberación controlada.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.585. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico. Fecha de última revisión: Enero / 2018