

Oldinot Duo®

Memantina HCl 28 mg
Donepecilo HCl 10 mg



Comprimidos de liberación controlada

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada comprimido de liberación controlada de **Oldinot 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 No. 2, lacta aluminica, óxido de hierro amarillo (CI 77492), celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón de maíz, lactosa hidratada, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio. **Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Oldinot Duo® es una combinación a dosis fijas de Clorhidrato de Donepecilo y Clorhidrato de Memantina de liberación prolongada. Ambos son antidepresivos.

- El Donepecilo 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

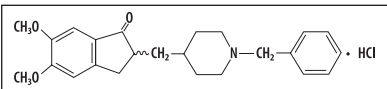
INDICACIONES

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 Donepecilo. 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

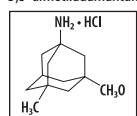
Los comprimidos de liberación controlada de **Oldinot Duo®** contienen dos principios activos: el Clorhidrato de Donepecilo y el Clorhidrato de Memantina. Se conoce que cada uno de esos principios activos tiene un mecanismo de acción diferente en la demencia tipo Alzheimer. **Donepecilo:** la denominación química del Clorhidrato de Donepecilo es Clorhidrato de 2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-indeno-1-uno.



La fórmula molecular es C₂₄H₂₉N₃O₃Cl y el peso molecular es 415,96. El Clorhidrato de Donepecilo 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 Donepecilo 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 Donepecilo 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 C₁₂H₂₁NHCl 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 cinético se demostró que la administración de Clorhidrato de Donepecilo 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 Donepecilo y de la Memantina luego de la administración de una forma farmacéutica a dosis fijas en ayunas o con los alimentos fue similar.

Donepecilo: la farmacocinética del Donepecilo 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 lorhidrato de Donepecilo no están influenciados por los alimentos.

El Donepecilo 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 Donepecilo es de alrededor de 70 horas. Luego de la administración de dosis múltiples, el Donepecilo 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 Donepecilo 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 Donepecilo 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 Donepecilo se metaboliza por las isoenzimas del CYP450 2D6 y 3A4 y es sujeción a glucuronización. Luego de la administración de Donepecilo marcado con ¹⁴C, la radiactividad plasmática expresada como un porcentaje de la dosis administrada se presentó como Donepecilo intacto (53%) y como 6-O-desmetil Donepecilo (11%).

Aproximadamente el 57% y el 15% de la radiactividad total se recuperó en la orina y en las heces, respectivamente, en un período de 10 días, mientras que no se recuperó el 28%, con cerca de un 17% de la dosis de Donepecilo 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 ultrarapidos tuvieron una depuración 24% más rápida. Estos resultados sugieren que el CYP2D6 tiene un rol menor en el metabolismo del Donepecilo.

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 Donepecilo 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 Donepecilo 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 Donepecilo. El análisis farmacocinético poblacional sugirió que la depuración del Donepecilo 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 Donepecilo no sea dinámicamente 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 Donepecilo. Sin embargo, el análisis farmacocinético retrospectivo y el análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmáticas del Donepecilo 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 Donepecilo 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 en sus 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 el 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 microscópico hepático CYP450 no tiene un rol significativo en el metabolismo de la Memantina. Se excreta predominantemente en la orina, sin cambios, 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) y 7 sujetos con insuficiencia renal severa (ClCr 5-29 ml/min) y 8 sujetos sanos (ClCr >80 ml/min), emparejados lo más posible por edad, peso y sexo con los sujetos con insuficiencia renal. El ABC₀₋₂₄ 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.

POSOLÓGIA 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 Donepecilo (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 Donepecilo 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 (Donepecilo/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 Donepecilo, 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 nodulos sinusal y auriculoventricular. Este efecto puede manifestarse como bradicardia o bloqueo cardiaco en pacientes con o sin trastornos subyacentes conocidos de la conducción cardiaca. Se informaron episodios sincopales asociados con el uso del Clorhidrato de Donepecilo.

Enfermedad ulcerosa péptica y sangrado gastrointestinal: puede preverse que, a través de su efecto principal, los inhibidores de la colinesterasa aumenten la secreción ácida gástrica por una mayor actividad colinérgica. Los estudios clínicos con Clorhidrato de Donepecilo 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 ulceroosa o que reciben antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Náuseas y vómitos: al iniciarse el Clorhidrato de Donepecilo, 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 Donepecilo, los pacientes deben controlarse estrechamente al inicio del tratamiento.

Patologías genitourinarias: aunque no se observaron en los estudios clínicos con Clorhidrato de Donepecilo, 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 Donepecilo, tienen cierta potencialidad de causar convulsiones generalizadas. 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 (Donepecilo y Memantina).

En la descendencia de ratas que recibieron Memantina o Donepecilo 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 Donepecilo / 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 Donepecilo 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 Donepecilo (10 mg/día) con base en mg/m². La administración oral de Donepecilo (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 Donepecilo (10 mg/día) con base en mg/m².

Lactancia: no existe información sobre la presencia de Memantina o de Donepecilo en la 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 Donepecilo 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

Donepecilo

Reacciones adversas que causaron la discontinuación del Donepecilo

En los estudios clínicos controlados del Clorhidrato de Donepecilo, 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 Donepecilo 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 Donepecilo

Las reacciones adversas más frecuentes informadas con el Donepecilo 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 (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	1	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 creatinina 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		
Ecema	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, colestitis, 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 purpura 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., fenitoína, 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 betanecol.

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 estas 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 dextrometorfan) 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 acompañaban 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 antiabéticos 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

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 Oldinot Duo® y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Oldinot Duo®
3. ¿Cómo utilizar Oldinot Duo®?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Oldinot Duo®?
5. Conservación de Oldinot Duo®

6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es Oldinot Duo® y para qué se utiliza?
Oldinot 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 antidepresivos.

Oldinot 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 Oldinot Duo®.

No debe utilizar Oldinot 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 Oldinot Duo®

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Oldinot Duo®.

A continuación se citan otras razones por las que Oldinot 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. ¿Cómo utilizar Oldinot 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. Oldinot Duo® es de uso exclusivo por vía oral.

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

Tome un comprimido de liberación controlada de Oldinot Duo® por la noche antes de ir a dormir. No tome más de un comprimido de liberación controlada por día.

• Oldinot Duo® se puede tomar con o sin los alimentos.

• Los comprimidos de liberación controlada de Oldinot Duo® deben ser ingeridos enteros. No deben partirse, triturarse o masticarse.

Si usa más Oldinot Duo® del que debe

Si usted usa más dosis de Oldinot Duo® que las indicadas, contacte inmediatamente con su médico, vaya a un centro de atención médica inmediata o consulte con un centro 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
Si olvida usar Oldinot Duo®
Si usted olvida tomar la dosis diaria de Oldinot Duo®, tome el comprimido de liberación controlada en su próxima dosis programada. No tome 2 dosis de Oldinot Duo® a la vez.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Oldinot Duo®?

Al igual que todos los medicamentos, Oldinot Duo® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos más frecuentes con Donepecilo incluyen: diarrea, disminución del apetito, mareos. 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 Oldinot 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 Oldinot Duo®

Los principios activos son: Memantina Clorhidrato y Donepecilo Clorhidrato. Cada comprimido de liberación controlada de Oldinot 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, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio. Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.

Presentaciones de Oldinot Duo®

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

MANTEGER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.585. Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | [elea.com](http://www.elea.com)

“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes”.

Fecha de última revisión: Enero/2018

505126-02 1-ru-ep

Elea