

REF.: RF1546519/21 REG. I.S.P. N° F-26823/22
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EUTEBROL DUO
MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 14 mg
+ DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg
MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 28
mg + DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg
Cápsulas– Vía oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta **Simple**

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula de Memantina clorhidrato liberación prolongada 14 mg + Donepezilo clorhidrato 10 mg contiene:

Memantina clorhidrato	14,0000 mg
Donepezilo clorhidrato monohidrato	10,4332 mg
(equivalente a Donepezilo clorhidrato	10,0000 mg

(Colocar listado de excipientes de acuerdo a fórmula autorizada)

Cada cápsula de Memantina clorhidrato liberación prolongada 28 mg + Donepezilo clorhidrato 10 mg contiene:

Memantina clorhidrato	28,0000 mg
Donepezilo clorhidrato monohidrato	10,4332 mg
(equivalente a Donepezilo clorhidrato	10,0000 mg

(Colocar listado de excipientes de acuerdo a fórmula autorizada)

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Memantina - Donepezilo:

Medicamentos antidecenciales; anticolinesterásicos.

Código ATC: N06DA52

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Las cápsulas de EUTEBROL DUO contienen dos medicamentos activos: clorhidrato de memantina de liberación prolongada y clorhidrato de donepezilo. Se postula que cada uno de estos medicamentos tiene un mecanismo de acción diferente en la enfermedad de Alzheimer.

Memantina:

Se ha planteado la hipótesis de que la activación persistente de los receptores de NMDA (N-metil D-aspartato) del sistema nervioso central por el aminoácido excitatorio glutamato contribuye a la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer.

Se postula que memantina ejerce su efecto terapéutico a través de su acción como antagonista no competitivo (canal abierto) de afinidad baja a moderada del receptor de NMDA que se une preferentemente a canales de cationes operados por el receptor NMDA. No hay evidencia de que memantina prevenga o retarde la neurodegeneración en pacientes con la 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 de la neurotransmisión colinérgica. Se postula que donepezilo ejerce su efecto terapéutico mediante la mejora de 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 donepezilo prevenga o retarde la neurodegeneración en pacientes con la enfermedad de Alzheimer.

FARMACOCINÉTICA:

La exposición (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) de memantina y donepezilo después de la administración en ayunas o con alimentos fue similar. Además, la exposición de memantina y donepezilo tras la administración como cápsulas intactas o el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

contenido de las cápsulas mezclado con alimentos, fue similar en sujetos sanos.

Clorhidrato de Memantina:

Memantina se absorbe bien tras la administración oral y tiene una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica. Se excreta principalmente inalterada en la orina y tiene una semivida terminal de eliminación de aproximadamente 60 a 80 horas. Tras la administración de múltiples dosis de clorhidrato de memantina de liberación prolongada, las concentraciones máximas se producen alrededor de 9-12 horas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan alrededor de 18 horas después de la administración con alimentos en comparación con aproximadamente 25 horas después de la administración con el estómago vacío.

El volumen medio de distribución de la memantina es 9-11 l/kg y la unión a proteínas plasmáticas es baja (45%). Memantina sufre metabolismo hepático parcial. La enzima CYP450 microsomal hepática no juega un papel significativo en el metabolismo de memantina.

Memantina se excreta predominantemente en orina, sin cambios, y tiene una semivida terminal de eliminación de alrededor de 60-80 horas. Alrededor del 48% del fármaco administrado se excreta sin cambios en la orina; el resto se convierte principalmente a tres metabolitos polares que poseen mínima actividad antagonista del receptor NMDA: el conjugado N-glucurónido, 6-hidroxi memantina, y memantina 1-nitroso-desaminada. Un 74% de la dosis administrada se excreta como la suma del fármaco original y el conjugado N-glucurónido. El aclaramiento renal implica la secreción tubular activa moderada por la reabsorción tubular dependiente del pH.

Insuficiencia Renal: Tras la administración oral de clorhidrato de memantina en sujetos sanos versus sujetos con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina, ClCr, >50-80 ml/min), moderada (ClCr 30 - 49 ml/min) y grave (ClCr 5-29 ml/min), la media de AUC_{0-∞} aumentó un 4%, 60% y 115% en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. La semivida de eliminación terminal aumentó

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

en un 18%, 41% y 95% en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos.

Insuficiencia hepática: Tras la administración oral única de clorhidrato de memantina en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B, puntuación de 7-9), no hubo ningún cambio en la exposición de memantina (basado en $C_{m\acute{a}x}$ y AUC) en comparación con sujetos sanos. Sin embargo, la semivida de eliminación terminal aumentó alrededor en un 16% en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con los sujetos sanos. La farmacocinética de memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido evaluada.

Sexo: Las mujeres tuvieron aproximadamente una exposición 45% mayor que los hombres, pero no hubo diferencia en la exposición cuando se tuvo en cuenta el peso corporal.

Edad avanzada: La farmacocinética de memantina en sujetos jóvenes y personas de edad avanzada es similar.

Clorhidrato de Donepezilo:

La farmacocinética de donepezilo es lineal en un intervalo de dosis de 1-10 mg una vez al día. La tasa y grado de absorción de las cápsulas de clorhidrato de donepezilo no están influenciados por los alimentos.

Donepezilo se absorbe con una biodisponibilidad oral relativa de 100% y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 3 a 4 horas. La vida media de eliminación de donepezilo es de aproximadamente 70 horas, y la media del aclaramiento plasmático aparente (Cl/F) es 0,13-0,19 l/h/kg.

Tras la administración de dosis múltiples, donepezilo se acumula en el plasma por 4-7 veces, y se alcanza el estado de equilibrio dentro de los 15 días. El volumen de distribución en estado estacionario es de 12 -16 l/kg. La unión de donepezilo a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente 96%, sobre todo con albúmina (aproximadamente 75%) y con la glicoproteína alfa-1-ácida (alrededor del 21%) en el intervalo de concentraciones de 2-1000 ng/ml.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

El donepezilo se excreta por un lado en la orina intacto y a su vez se metaboliza ampliamente a cuatro metabolitos principales, dos de los cuales son conocidos por ser activos, y una serie de metabolitos menores, no todos los cuales han sido identificados. El donepezilo es metabolizado por las isoenzimas 2D6 y 3A4 del CYP450 y sufre glucuronidación.

Tras la administración de donepezilo marcado con C¹⁴, la radiactividad del plasma, expresada como un porcentaje de la dosis administrada, estaba presente principalmente como donepezilo intacto (53%) y como donepezilo 6-O-desmetil (11%), del cual se ha reportado que inhibe la acetilcolinesterasa en la misma medida que donepezilo *in vitro* y se encontró en el plasma en concentraciones iguales a aproximadamente el 20% de donepezilo. Aproximadamente el 57% y el 15% de la radioactividad total se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, durante un período de 10 días, mientras que el 28% permaneció no recuperado, con aproximadamente 17% de la dosis de donepezilo recuperado en la orina como fármaco inalterado.

El examen del efecto del genotipo CYP2D6 en pacientes con Alzheimer mostró diferencias en los valores de aclaramiento entre subgrupos genotipo CYP2D6. En comparación con los metabolizadores rápidos, los metabolizadores pobres tenían un aclaramiento 31,5% más lento y los metabolizadores ultrarrápidos mostraron un aclaramiento 24% más rápido. Estos resultados sugieren que CYP2D6 tiene un papel menor en el metabolismo de donepezilo.

Insuficiencia Renal: En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (ClCr <18 ml/min/1,73 m²) la eliminación de clorhidrato de donepezilo no difirió en relación a sujetos sanos.

Enfermedad hepática: En pacientes con cirrosis alcohólica estable, el aclaramiento renal de clorhidrato de donepezilo se redujo en un 20% con respecto al de sujetos sanos.

Edad: Ningún estudio farmacocinético formal se llevó a cabo para examinar las diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética del clorhidrato

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

de donepezilo. El análisis farmacocinético poblacional sugiere que el aclaramiento de donepezilo en pacientes disminuye al aumentar la edad. Cuando se compara con sujetos de 65 años de edad, los sujetos de 90 años de edad tienen una reducción del 17% en el aclaramiento, mientras que los sujetos de 40 años de edad tienen un aumento del 33% en el aclaramiento. El efecto de la edad sobre el aclaramiento de donepezilo puede no ser clínicamente significativo.

Género y Raza: No se realizó ningún estudio farmacocinético específico para investigar los efectos de género y raza en la disponibilidad de clorhidrato de donepezilo. Sin embargo, análisis farmacocinéticos retrospectivos y análisis farmacocinéticos poblacionales de concentraciones plasmáticas de donepezilo medidas en pacientes con enfermedad de Alzheimer sugieren que el género y la raza (japoneses y caucásicos) no afectan el aclaramiento de clorhidrato de donepezilo en un grado importante.

Peso corporal: Hubo una relación observada entre el peso corporal y el aclaramiento. En el rango de peso corporal de 50 kg a 110 kg, el aclaramiento aumentó de 7,77 l/h a 14,04 l/h, con un valor de 10 l/h para individuos de 70 kg.

INDICACIONES:

EUTEBROL DUO está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a grave, en pacientes **que ya están usando una dosis equivalente de memantina y donepezilo en formas farmacéuticas de liberación convencional (*)**.

(*) 5 mg de memantina clorhidrato administrado dos veces al día, más 10 mg de donepezilo clorhidrato administrado una vez al día, ambos en formas farmacéuticas de liberación convencional, equivalen a la administración de una cápsula de EUTEBROL DUO 14/10 una vez al día.

REF.: RF1546519/21

REG. I.S.P. N° F-26823/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

(*) 10 mg de memantina clorhidrato administrado dos veces al día, más 10 mg de donepezilo clorhidrato administrado una vez al día, ambos en formas farmacéuticas de liberación convencional, equivalen a la administración de una cápsula de EUTEBROL DUO 28/10 una vez al día.

POSOLOGÍA:

Para los pacientes estabilizados con 5 mg de memantina clorhidrato dos veces al día más 10 mg de donepezilo clorhidrato una vez al día, ambos en formas farmacéuticas de liberación convencional:

La dosis recomendada es de una cápsula de EUTEBROL DUO 14 mg/10 mg una vez al día.

Para los pacientes estabilizados con 10 mg de memantina clorhidrato dos veces al día más 10 mg de donepezilo clorhidrato una vez al día, ambos en formas farmacéuticas de liberación convencional:

La dosis recomendada es de una cápsula de EUTEBROL DUO 28 mg/10 mg una vez al día.

Si un paciente olvida una dosis única de EUTEBROL DUO, la próxima dosis debe tomarse según lo previsto, sin duplicar la dosis.

EUTEBROL DUO puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de EUTEBROL DUO deben tragarse enteras.

En aquellos pacientes que presentan dificultades para deglutir la cápsula entera, se puede abrir la misma y mezclar el contenido con alimentos semisólidos. El contenido debe tragarse entero, sin masticar ni triturar.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:

Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 5-29 ml/min, basado en la ecuación de Cockcroft-Gault), estabilizados con clorhidrato de memantina (5 mg dos veces al día) y clorhidrato de donepezilo 10 mg, pueden cambiarse a EUTEBROL DUO 14 mg/10 mg, una vez al día.

CONTRAINDICACIONES:

EUTEBROL DUO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a: clorhidrato de memantina, clorhidrato de donepezilo, derivados de piperidina o cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación.

ADVERTENCIAS:

Anestesia:

El clorhidrato de donepezilo, como un inhibidor de la colinesterasa, es probable que exacerbe la relajación muscular de tipo succinilcolina durante la anestesia.

Afecciones cardiovasculares:

Debido a su acción farmacológica, 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 y sin alteraciones subyacentes conocidas de la conducción cardíaca. Se informaron episodios de síncope asociados al uso de clorhidrato de donepezilo.

Úlcera péptica y hemorragia digestiva:

A través de su acción principal, se puede esperar que los inhibidores de la colinesterasa incrementen la secreción de ácido gástrico debido al aumento de la actividad colinérgica. En estudios clínicos no se demostró un aumento en la incidencia ya sea de úlcera péptica o bien de hemorragia gastrointestinal. Los pacientes tratados con EUTEBROL DUO deben someterse a un seguimiento estrecho para detectar síntomas de sangrado gastrointestinal activo u oculto, especialmente los que están en mayor riesgo de desarrollar úlceras, por

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

ejemplo, los que tienen antecedentes de enfermedad ulcerosa o los que reciben medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en forma concomitante.

Náuseas y vómitos:

Se ha demostrado que, cuando se inicia, como una consecuencia previsible de sus propiedades farmacológicas, el clorhidrato de donepezilo produce diarrea, náuseas y vómitos. Aunque en la mayoría de los casos, estos efectos fueron leves y transitorios, a veces de una a tres semanas, y se resolvieron durante el uso continuado de clorhidrato de donepezilo, los pacientes deben someterse a un seguimiento estrecho al inicio del tratamiento.

Afecciones genitourinarias:

Los medicamentos colinomiméticos podrían causar obstrucción en la salida de la vejiga, aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo.

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 cree que los medicamentos colinomiméticos, que incluyen el clorhidrato de donepezilo, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad convulsiva también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Afecciones pulmonares:

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deberán prescribirse con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

PRECAUCIONES:

Embarazo:

No hay estudios adecuados y/o bien controlados con clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo solos o en combinación en mujeres embarazadas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

EUTEBROL DUO debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial sobre la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

No existen datos sobre la presencia de memantina, donepezilo o sus metabolitos en la leche materna. Tampoco hay datos sobre sus posibles efectos sobre el lactante amamantado, ni en la producción de leche.

La indicación de EUTEBROL DUO debe basarse en los beneficios para la salud materna y los posibles riesgos en el desarrollo y la salud del lactante.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EUTEBROL DUO en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

La mayoría de las personas con enfermedad de Alzheimer son mayores de 65 años. Los datos de seguridad relacionados al uso de EUTEBROL DUO descritos en reacciones adversas, se obtuvieron de estos pacientes. No hubo diferencias clínicamente significativas en la mayoría de los eventos adversos reportados en pacientes ≥ 65 años y < 65 años.

Insuficiencia renal:

Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. EUTEBROL DUO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

INTERACCIONES:***Uso de memantina con medicamentos que alcalinizan la orina:***

El aclaramiento de memantina se redujo en aproximadamente un 80% bajo condiciones de orina alcalina a pH 8. Por lo tanto, alteraciones de pH de la orina hacia la condición alcalina pueden conducir a una acumulación del fármaco con un posible aumento de las reacciones adversas. El pH de la orina se ve alterado por la dieta, los fármacos (por ejemplo, inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y el estado clínico del paciente (por ejemplo, acidosis tubular renal o infecciones graves del tracto urinario). Por lo tanto, memantina se debe utilizar con precaución bajo estas condiciones.

Uso de memantina con otros antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA):

El uso combinado de clorhidrato de memantina con otros antagonistas de NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano) no se ha evaluado de forma sistemática y su uso debe enfocarse con cautela.

Uso de memantina con inhibidores de la colinesterasa:

La administración concomitante de memantina con el clorhidrato de donepezilo (inhibidor de la acetilcolinesterasa) no afectó la farmacocinética de memantina ni donepezilo. Además, la memantina no afectó la inhibición de la acetilcolinesterasa por donepezilo.

Efecto de la memantina en el metabolismo de otros fármacos:

Los estudios *in vitro* realizados con sustratos marcadores de enzimas CYP450 (CYP1A2, -2A6, -2C9, -2D6, -2E1, -3A4) mostraron una inhibición mínima de estas enzimas por la memantina. Además, los estudios *in vitro* indican que en concentraciones superiores a las asociadas con la eficacia, la memantina no induce las isoenzimas CYP1A2, -2C9, -2E1 y -3A4/5 del citocromo P450. No se esperan interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por estas enzimas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

Memantina no afectó a la farmacocinética del bupropión como sustrato de CYP2B6 o de su metabolito hidroxibupropión. Por otra parte, la memantina no afectó a la farmacocinética o la farmacodinamia de la warfarina según la evaluación de la RIN de protrombina.

Efecto de otros fármacos sobre memantina:

Memantina se elimina principalmente por vía renal y no se espera que los fármacos que son sustratos y/o inhibidores del sistema CYP450 puedan alterar la farmacocinética de memantina. Una sola dosis de bupropión no afectó a la farmacocinética de memantina en estado estable.

Drogas eliminadas vía renal:

Debido a que la memantina se elimina en parte por la secreción tubular, la coadministración de fármacos que utilizan el mismo sistema catiónico renal, incluyendo hidroclorotiazida (HCTZ), triamtireno (TA), la metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, y la nicotina, potencialmente podría resultar en niveles plasmáticos alterados de ambos agentes.

Además, la coadministración de clorhidrato de memantina con el fármaco antidiabético glibenclamida + metformina clorhidrato, no afectó la farmacocinética de memantina, metformina y glibenclamida. Además, la memantina no modificó el efecto hipoglucemiente en suero de estos fármacos, lo que indica la ausencia de una interacción farmacodinámica.

Drogas altamente unidas a proteínas plasmáticas:

Debido a que la unión a proteínas plasmáticas de la memantina es baja (45%), una interacción con medicamentos que son altamente ligados a las proteínas plasmáticas, como la warfarina y digoxina, es poco probable.

Efecto de otros medicamentos sobre el metabolismo de donepezilo:

Los inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y CYP2D6 (por ejemplo, quinidina), inhiben el metabolismo de donepezilo *in vitro*. Se desconoce si hay un efecto clínico de la quinidina. Los inductores de CYP3A4

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

(por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) pueden aumentar la tasa de eliminación de donepezilo.

Uso de donepezilo con anticolinérgicos:

Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa, que incluyen clorhidrato de donepezilo, tienen el potencial de interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

Uso de donepezilo con colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa:

Se puede esperar un efecto sinérgico cuando se administran inhibidores de la colinesterasa, que incluyen clorhidrato de donepezilo, concomitantemente con succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos como el betanecol.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo de clorhidrato de donepezilo:

Un pequeño efecto en los inhibidores de CYP2D6 se identificó en un análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmáticas de donepezilo medidos en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. El aclaramiento de donepezilo se redujo en aproximadamente 17%. Este resultado es consistente con la conclusión de que CYP2D6 es una vía metabólica menor de donepezilo. Estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo de clorhidrato de donepezilo no se ve afectado significativamente por la administración concurrente de digoxina o cimetidina. Un estudio *in vitro* demostró que el donepezilo no fue un sustrato de la glicoproteína-P.

Drogas altamente unidas a proteínas:

En estudios de desplazamiento de drogas, clorhidrato de donepezilo en concentraciones de 0.3-10 mcg/ml no afectó la unión de furosemida, digoxina, y warfarina con la albúmina. Del mismo modo, la unión de clorhidrato de donepezilo a la albúmina humana no fue afectada por la furosemida, digoxina, y warfarina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

REACCIONES ADVERSAS:

Clorhidrato de Memantina:

Las reacciones adversas más frecuentes con clorhidrato de memantina de liberación prolongada observadas en estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave fueron: cefalea, diarrea, y mareos.

Otras reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ fueron:

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos.

Infecciones e Infestaciones:

Gripe.

Estudios complementarios:

Aumento de peso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Dolor de espalda.

Trastornos del sistema nervioso:

Cefalea, mareos, somnolencia.

Trastornos psiquiátricos:

Ansiedad, depresión, agresividad.

Trastornos renales y urinarios:

Incontinencia urinaria.

Trastornos Vasculares:

Hipertensión, hipotensión.

Clorhidrato de Donepezilo:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

Las reacciones adversas más frecuentes informadas con clorhidrato de donepezilo en estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave fueron diarrea, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis. Las reacciones adversas más frecuentes informadas con clorhidrato de donepezilo en los estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada fueron insomnio, calambres musculares y fatiga.

Otras reacciones adversas en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa que ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y fueron más frecuentes que placebo:

Organismo en su totalidad:

Accidente, infección, cefalea, dolor, dolor de espalda, fiebre, dolor torácico.

Sistema Cardiovascular:

Hipertensión, hemorragia, síncope.

Sistema Digestivo:

Diarrea, vómitos, anorexia, náusea.

Sistema hemático y linfático:

Equimosis.

Sistemas metabólico y nutricional:

Aumento de creatina fosfoquinasa, deshidratación, hiperlipidemia.

Sistema nervioso:

Insomnio, hostilidad, nerviosismo, alucinaciones, somnolencia, mareos, depresión, confusión, labilidad emocional, trastorno de la personalidad.

Piel y anexos:

Eczema.

Sistema urogenital:

Incontinencia urinaria.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

OTRAS REACCIONES:

Se identificaron las reacciones adversas siguientes durante el uso de clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente para una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Clorhidrato de memantina:

Insuficiencia renal aguda, agranulocitosis, insuficiencia cardiaca congestiva, hepatitis, leucopenia (que incluye neutropenia), pancreatitis, pancitopenia, síndrome de Stevens Johnson, ideación suicida, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

Clorhidrato de donepezilo:

Dolor abdominal, agitación, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco (de todos los tipos), anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis y erupción cutánea.

SOBREDOSIS:

El clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo son los dos principios activos de EUTEBROL DUO. No se conoce antídoto específico para la sobredosis de clorhidrato de memantina; sin embargo, la eliminación de memantina se puede aumentar mediante acidificación de la orina. Pueden utilizarse anticolinérgicos terciarios tales como atropina como antídoto para la sobredosis de clorhidrato de donepezilo. En el manejo de casos de sobredosis, considerar la posibilidad de múltiples medicamentos asociados. En general, deben utilizarse medidas de apoyo, y el tratamiento debe ser sintomático.

Memantina clorhidrato:

Los signos y síntomas que más a menudo acompañan a la sobredosificación, solos o en combinación con otros fármacos y/o alcohol, incluyen: agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el ECG, aumento de la presión arterial, letargo, pérdida de la conciencia, psicosis, agitación,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO**

movimiento enlentecido, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. La ingestión más grande conocida de memantina en todo el mundo fue de 2 gramos en un individuo que tomó memantina en combinación con medicamentos antidiabéticos no especificados. Esta persona padeció coma, diplopía y agitación, pero posteriormente se recuperó.

En un paciente que participó en un ensayo clínico y que ingirió 112 mg diarios de memantina ER por 31 días se observó ácido úrico sérico elevado, fosfatasa alcalina sérica elevada y recuento de plaquetas disminuido.

No se observaron víctimas mortales con sobredosis de memantina sola. Se informó un desenlace mortal como muy raro cuando memantina se ingirió como parte de una sobredosis con múltiples fármacos; en ese contexto, no quedó clara la relación entre memantina y el desenlace mortal.

Clorhidrato de donepezilo:

La sobredosificación con inhibidores de la colinesterasa puede dar lugar a una crisis colinérgica caracterizada por náuseas graves, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso, y convulsiones. El aumento de la debilidad muscular es una posibilidad y puede resultar en la muerte si están involucrados los músculos respiratorios. Pueden utilizarse anticolinérgicos terciarios tales como atropina como antídoto para sobredosis de clorhidrato de donepezilo. Se recomienda sulfato de atropina intravenoso titulado al efecto: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg IV con dosis posteriores sobre la base de la respuesta clínica. Se informaron respuestas atípicas en la presión arterial y la frecuencia cardíaca con otros colinomiméticos cuando se coadministran con anticolinérgicos cuaternarios tales como glicopirrolato. No se sabe si el clorhidrato de donepezilo y/o sus metabolitos pueden eliminarse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

Los signos de toxicidad relacionados con la dosis en animales incluyeron movimiento espontáneo reducido, posición prona, tambaleo, lagrimeo, convulsiones clónicas, respiración deprimida, salivación, miosis, temblores, fasciculación y menor temperatura de la superficie corporal.

REF.: RF1546519/21 REG. I.S.P. N° F-26823/22
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUTEBROL DUO 28/10 CÁPSULAS CON COMPRIMIDO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y GRANULADO

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO.**

CONSERVACION:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

PRESENTACION:

Envases conteniendo X cápsulas.

EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA:

Este producto farmacéutico es considerado equivalente terapéutico.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS