



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-69683095-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-69683095-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NEUROPLUS DUAL 20/5 y 20/10 / MEMANTINE HCl - DONEPECILO HCL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / MEMANTINE HCl 20 mg - DONEPECILO HCL 5 y 10 mg; aprobada por Certificado N° 47363 y 50610.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BALIARDA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

NEUROPLUS DUAL 20/5 y 20/10 / MEMANTINE HCl - DONEPECILO HCL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / MEMANTINE HCl 20 mg - DONEPECILO HCL 5 y 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-76905155-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-76905614-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47363 y 50610, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-69683095-APN-DGA#ANMAT

Js

en

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.08.22 12:14:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.22 12:14:30 -03:00



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto

NEUROPLUS DUAL 20/5 – 20/10

MEMANTINE HCl 20 mg Comprimidos recubierto

DONEPECILO HCl 5/10 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:

NEUROPLUS DUAL 20/5:

Cada comprimido recubierto de memantine 20 mg contiene:

Memantine clorhidrato 20,0 mg

Excipientes: Ludipress, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, povidona, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico pardo, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de donepecilo 5 mg contiene:

Donepecilo clorhidrato 5,00 mg

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, Cellactose 80 (lactosa-polvo de celulosa), estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

NEUROPLUS DUAL 20/10:

Cada comprimido recubierto de memantine 20 mg contiene:

Memantine clorhidrato 20,0 mg

Excipientes: Ludipress, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, povidona, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico pardo, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de donepecilo 10 mg contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, Cellactose 80 (lactosa-polvo de celulosa), estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Memantine: Neuroprotector. Antidemencial.

Donepecilo: Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa.

(Cód. ATC: N06DX01 - N06DA02)

INDICACIONES:

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo. En pacientes con tratamiento ya establecido a base de la monoterapia con memantine o donepecilo y se pretenda asociarlas.

ALEJANDRO SARAFIOGLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados (como DSM IV o NINDS-ADRDA)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Memantine clorhidrato:

El memantine es un antagonista no competitivo de los receptores de Glutamato del subtipo NMDA, mecanismo por el cual inhibe el ingreso excesivo de calcio a la neurona, previniendo la neurotoxicidad.

Estudios in vitro han demostrado que memantine no afecta el bloqueo reversible de las acetilcolinesterasas inducido por donepecilo, galantamina o tacrina.

La eficacia de memantine, como monoterapia o tratamiento concomitante con donepecilo, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ha sido demostrada en dos estudios clínicos doble ciego, placebo controlados, que evaluaron tanto las funciones cognitivas como las actividades de la vida diaria. En ambos estudios se produjeron mejorías estadísticamente significativas en los puntajes de las escalas SIB (Batería de Deterioro Severo) y ADCS-ADL (Inventario de las Actividades Cotidianas - Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer), en comparación con el grupo placebo.

En un tercer estudio clínico, doble ciego, de 12 semanas de duración, en pacientes con demencia severa, el tratamiento con memantine resultó estadísticamente superior a placebo en dos escalas de valoración independientes, CGI (Impresión Clínica Global) y BGP (Escala de Valoración del Comportamiento Geriátrico, subescala "dependencia de cuidados ajenos").

Donepecilo clorhidrato:

Donepecilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. A través de la inhibición de esta enzima, refuerza las funciones colinérgicas en el SNC. El aumento de los niveles de acetilcolina produce una mejoría en los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos.

No hay evidencia de que donepecilo previene o disminuye la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

FARMACOCINÉTICA:

- Memantine clorhidrato:

Absorción: administrado por vía oral, memantine es bien absorbido. Tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 100%. La C_{max} se alcanza, en promedio, luego de 3 a 7 horas de la toma. La farmacocinética es lineal dentro del rango de dosis terapéuticas. La administración simultánea con los alimentos no influye sobre la absorción.

Distribución: el volumen de distribución promedio es de 9-11 litros/kg y la unión a proteínas es baja (45%).

Metabolismo: memantine sufre metabolismo hepático. Las enzimas pertenecientes al citocromo P450 no juegan un rol importante en el metabolismo de memantine.



Eliminación: alrededor del 48% de la dosis administrada es eliminada sin cambios en la orina; el resto es metabolizado principalmente a metabolitos polares, farmacológicamente inactivos.

La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 60-80 horas.

El clearance renal involucra secreción tubular activa regulada por reabsorción tubular dependiente del pH.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: luego de la administración de una dosis única de 20 mg, el $ABC_{0-\infty}$ incrementó un 4%, 60% y 115% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. La vida media de eliminación terminal incrementó un 18%, 41% y 95% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: luego de la administración de una dosis de 20 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada, no se registraron cambios en la C_{max} ni en el ABC de memantine respecto a los valores de los voluntarios sanos. La vida media de eliminación terminal se incrementó un 16% en pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con voluntarios sanos.

Pacientes de edad avanzada: la farmacocinética de memantine en pacientes de este grupo es comparable a la de los jóvenes.

Donepecilo clorhidrato:

Absorción: donepecilo es bien absorbido, siendo la biodisponibilidad oral relativa del 100%. Tras la administración oral de donepecilo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las 3-4 horas de la toma. La farmacocinética es lineal en el rango de 1-10 mg, administrados a razón de una toma diaria. El estado estacionario se logra luego de aproximadamente 2-3 semanas desde el inicio del tratamiento. Una vez alcanzado éste, se observan ínfimas variaciones en las concentraciones plasmáticas de donepecilo clorhidrato y, en consecuencia, en su actividad farmacodinámica a lo largo del día.

La concentración máxima promedio es de 34,1 ng/ml para la dosis de 5 mg y de 60,5 ng/ml para la dosis de 10 mg.

La administración simultánea con los alimentos o, el momento de administración de la dosis (mañana o tarde), no influyen sobre la tasa o la extensión de la absorción de donepecilo clorhidrato.

Distribución: el volumen de distribución en el estado estacionario es de 12-16 litros/kg. Donepecilo se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas (principalmente albúmina y glucoproteína alfa-1-ácido).

Metabolismo / eliminación: donepecilo clorhidrato se excreta en la orina inalterado y bajo la forma de múltiples metabolitos resultantes de la biotransformación hepática a través de CYP2D6, CYP3A4 y posterior glucuronización. Dos de los cuatro metabolitos principales son activos. Después de la administración de donepecilo clorhidrato marcado con C^{14} , la radioactividad plasmática, expresada como porcentaje de la dosis administrada, se recuperó en plasma como donepecilo inalterado (53%) y 6-O-desmetil-donepecilo (11%), con similar actividad que donepecilo clorhidrato. Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada se recuperó en la orina y el 15% se recuperó en materia fecal en un



período de 10 días, sugiriendo biotransformación y excreción urinaria como las rutas primarias de eliminación. Las concentraciones plasmáticas de donepecilo clorhidrato declinan con una vida media aproximada de 70 horas. De la radioactividad recuperada en orina, 17% correspondió a donepecilo. No hay evidencia que sugiera circulación enterohepática de donepecilo clorhidrato y/o de cualquiera de sus metabolitos.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: las concentraciones plasmáticas medias de donepecilo, en pacientes de edad avanzada con enfermedad de Alzheimer, son comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos.

Insuficiencia renal: la insuficiencia renal de moderada a severa ($Cl_{Cr} < 18$ ml/min/1,73 m²) no afecta el clearance renal de donepecilo.

Insuficiencia hepática: luego de una dosis única, el clearance de donepecilo disminuyó en un 20% en pacientes con cirrosis alcohólica estable.

Sexo y raza: el sexo y la raza no afectan significativamente los niveles plasmáticos de donepecilo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Se recomienda iniciar la terapia sólo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente la ingesta de los fármacos en forma correcta.

NEUROPLUS DUAL no constituye un tratamiento de inicio de la enfermedad de Alzheimer.

Esquemas posológicos recomendados:

a) En pacientes ya tratados con la dosis máxima de 20 mg/día de memantine, se recomienda iniciar con NEUROPLUS DUAL 20/5 según el siguiente esquema:

1 comprimido de memantine clorhidrato 20 mg por la mañana y 1 comprimido de donepecilo clorhidrato 5 mg, por la noche antes de acostarse.

En función de la respuesta clínica, se puede titular la dosis de donepecilo a 10 mg mediante el empleo de NEUROPLUS DUAL 20/10.

b) En pacientes ya tratados con donepecilo clorhidrato 5 o 10 mg/día, antes de iniciar el tratamiento con NEUROPLUS DUAL, se debe alcanzar la dosis de 20 mg/día de memantine clorhidrato, a través del esquema habitual de incremento progresivo de la dosis de memantine:

primera semana: 5 mg/día; segunda semana: 10 mg/día; tercera semana: 15 mg/día; cuarta semana 20 mg/día. A partir de este momento se puede iniciar el tratamiento con NEUROPLUS DUAL 20/5 – 20/10, con el esquema posológico recomendado en a).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B). No se recomienda el empleo del producto en pacientes con insuficiencia hepática severa o cirrosis hepática descompensada (Child Pugh C).

Modo de administración:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado


Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Los comprimidos pueden tomarse con o fuera de las comidas, el comprimido de memantine clorhidrato por la mañana y el comprimido de donepecilo clorhidrato por la noche antes de acostarse, con la ayuda de un vaso de agua.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos, a los derivados de la piperidina o a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados (como DSM IV o NINCDS-ADRDA).

Anestesia: a través de su actividad anticolinesterásica, donepecilo podría exagerar la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

Sistema cardiovascular: debido a su acción farmacológica, los inhibidores de colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (como bradicardia o bloqueo auriculoventricular) en pacientes con o sin anomalías conocidas subyacentes a la conducción cardíaca. La posibilidad de estos signos debe tenerse en cuenta especialmente en el caso de pacientes con enfermedad del nódulo sinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular (bloqueo sinoauricular o auriculoventricular). Se han registrado casos de síncope en asociación con el uso de donepecilo.

Náuseas y vómitos: como una consecuencia predecible de las propiedades farmacológicas de donepecilo, al igual que con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, pueden presentarse diarrea, náuseas y vómitos, con mayor frecuencia con la dosis de 10 mg. En la mayoría de los casos estas reacciones adversas han sido leves y transitorias (1 a 3 semanas de duración) y desaparecieron en el transcurso del tratamiento.

Sistema gastrointestinal: a través de su acción primaria, los inhibidores de colinesterasa pueden incrementar la secreción gástrica ácida debido a una mayor actividad colinérgica. Por lo tanto, durante el tratamiento con donepecilo será necesario un control especial de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras gástricas (como pacientes con antecedentes de úlcera o que reciben tratamientos concomitantes con antiinflamatorios no esteroideos). Los estudios clínicos con donepecilo no mostraron un incremento, en relación con el placebo, en la incidencia de úlcera péptica o de hemorragia gastrointestinal.

Pérdida de peso: en estudios clínicos controlados se han reportado casos de pérdida de peso en pacientes tratados con la dosis diaria de 10 mg; al final del estudio un 4,9% notificó una disminución $\geq 7\%$ del peso corporal.

Sistema genitourinario: todos aquellos factores que incrementen el pH urinario (como modificaciones radicales del régimen alimentario, ingesta importante de alcalinizantes, acidosis tubular renal, infección severa de las vías urinarias debida al género *Proteus*) pueden disminuir la eliminación urinaria de memantine e incrementar sus niveles plasmáticos.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Como todos los fármacos colinomiméticos, donepecilo clorhidrato puede causar trastornos miccionales y obstrucción de la salida de la vejiga; sin embargo, este efecto no se ha observado en los estudios clínicos con donepecilo.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): una condición potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa, se ha reportado que ocurre muy raramente en asociación con donepecilo, particularmente en pacientes que reciben antipsicóticos concomitantes. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

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

PRECAUCIONES:

Pacientes con epilepsia: memantine no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con epilepsia. En estudios clínicos, se observaron convulsiones en el 0,2% de los pacientes tratados con memantine y en el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo. Se cree que los agentes colinomiméticos, incluyendo donepecilo, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas.

El producto debe ser usado con precaución en pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o pacientes con factores de riesgo de padecer esta patología.

Pacientes con enfermedades concomitantes: la experiencia clínica en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión arterial no controlada es limitada. Dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. En consecuencia, se recomienda precaución durante el tratamiento con memantine en este grupo de pacientes.

Sistema respiratorio: debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución en pacientes con historia de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Efectos sobre la capacidad de conducir automóviles y utilizar maquinaria: dado que este producto puede alterar la velocidad de reacción en pacientes que conducen vehículos u operan maquinarias, y que la enfermedad de Alzheimer *per se* conduce a un deterioro de tales aptitudes, se recomienda precaución en pacientes que operan maquinarias peligrosas o conducen automóviles.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática: véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

Insuficiencia renal: véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

Embarazo: no habiendo estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, el producto debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia: se desconoce si memantine y donepecilo se excretan en la leche materna. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche humana, se desaconseja su empleo en madres que amamantan.

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

ALEJANDRO SARAFIOGLU

Apoderado


Farm. Marcelo G. Tassone

M. N° 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

scriba el tex



Pacientes pediátricos: la seguridad y eficacia de donepecilo y memantine no han sido establecidas en menores de 18 años.

Interacciones medicamentosas:

Memantine clorhidrato:

Barbitúricos, neurolépticos: evitar la administración concomitante con memantine dado que se puede presentar una reducción de los efectos de dichas drogas.

Drogas anticolinérgicas, L-Dopa, agonistas dopaminérgicos (como bromocriptina): los efectos de dichas drogas pueden estar incrementados durante la administración concomitante con antagonistas NMDA como memantine.

Agentes antiespasmódicos (como baclofeno, dantrolene): la administración concomitante puede modificar sus efectos, por lo que puede ser necesaria una adecuación posológica.

Antagonistas de receptores NMDA (como amantadina, ketamina y dextrometorfano): el uso concomitante de memantine y otros antagonistas NMDA no ha sido sistemáticamente evaluado. No obstante, debido al riesgo de psicosis farmacotóxica, se desaconseja la administración concomitante.

Efecto de memantine sobre el metabolismo de otras drogas: estudios *in vitro* demostraron que memantine es un inhibidor débil de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4, flavina monooxigenasa, epóxido hidrolasa ni la sulfonación. Asimismo, la administración de memantine, en dosis superiores a las terapéuticas no induce a CYP1A2, 2C9, 2E1, 3A4, 3A4/5. En consecuencia, no son de esperar interacciones farmacocinéticas con drogas metabolizadas por estas enzimas.

Memantine no afecta la cinética de bupropión que es sustrato de CYP2B6 ni de hidroxibupropión. Además, memantine no afecta la cinética ni la dinámica de warfarina, según la evaluación de los valores de RIN.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa: en estudios clínicos controlados de 24 semanas de duración en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados concomitantemente con memantine y donepecilo, no se han observado cambios relevantes en la farmacocinética de ninguna de las dos drogas. El perfil de reacciones adversas observado con la combinación de memantine y donepecilo fue similar al observado durante la administración de donepecilo como monodroga.

Drogas eliminadas por vía renal: dado que memantine es eliminada en parte por secreción tubular, la coadministración de drogas que son eliminadas por la misma vía (como hidroclorotiazida, triamtereno, metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, procainamida y nicotina), puede potencialmente alterar los niveles plasmáticos de ambas drogas. Sin embargo, la administración concomitante de memantine e hidroclorotiazida/triamtereno no afectó la biodisponibilidad de memantine o triamtereno pero la biodisponibilidad de hidroclorotiazida disminuyó un 20 %. Asimismo, durante la coadministración de memantine y la asociación glibenclamida/metformina no se han observado cambios relevantes en la farmacocinética de ninguna de las drogas, ni se modificó la capacidad hipoglucemiante de la asociación.

Alcalinizantes urinarios: teniendo en cuenta que la eliminación de memantine se reduce hasta un 80 % cuando se alcaliniza la orina hasta un pH = 8,0, la administración de drogas como los inhibidores de la



anhidrasa carbónica o bicarbonato de sodio puede llevar a una acumulación de memantine con un posible incremento de las reacciones adversas (véase ADVERTENCIAS).

Donepecilo clorhidrato:

Efectos de donepecilo clorhidrato sobre el metabolismo de otras drogas: no se han llevado a cabo estudios clínicos *in vivo* que determinen el efecto de donepecilo sobre el clearance de drogas metabolizadas por CYP3A4 (como cisaprida, terfenadina) o por CYP2D6 (como imipramina). Según estudios *in vitro*, donepecilo a concentraciones clínicamente significativas no ejerce inhibición de CYP2B6, CYP2C8 ni CYP2C19. Asimismo, no afecta la farmacocinética de teofilina, cimetidina, warfarina, digoxina ni ketoconazol.

Sin embargo, estudios *in vitro*, muestran un bajo índice de unión a estas enzimas. Dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas de donepecilo (164 nM), la probabilidad que se produzca interacción es baja. Se desconoce el potencial de inducción enzimática que pueda tener clorhidrato de donepecilo.

Efectos de otras drogas sobre el metabolismo de donepecilo clorhidrato: ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6, respectivamente inhiben el metabolismo de donepecilo *in vitro*. El significado clínico de esta inhibición se desconoce. Inductores de CYP3A4 y CYP2D6 (como fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían incrementar el índice de eliminación de clorhidrato de donepecilo. La administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta el metabolismo de donepecilo.

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS:

-Memantine clorhidrato:

Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento afectaron al 10% de los pacientes tratados con memantine en estudios clínicos controlados, comparado con el 11% de los pacientes del grupo placebo.

Las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados reportadas con una incidencia $\geq 5\%$ y superior a placebo fueron: cefalea, mareo, confusión y constipación.

Otras reacciones observadas con una incidencia $\geq 2\%$ y superior a placebo, fueron:



Neurológicas: mareo, cefalea, vértigo, alteraciones de equilibrio, alteraciones de la marcha.

Psiquiátricas: confusión, somnolencia, alucinaciones.

Cardiovasculares: hipertensión, insuficiencia cardíaca, trombosis venosa/tromboembolismo.

Gastrointestinales: constipación, vómitos.

Metabólicas y nutricionales: incremento de la fosfatasa alcalina.

Musculoesqueléticas: dolor de espalda.

Respiratorias: tos, disnea.

Otras: fatiga, dolor, infecciones fúngicas.

Reportes postcomercialización: debido a que las reacciones adversas fueron reportadas voluntariamente y a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga; fueron: agranulocitosis, leucopenia (incluyendo neutropenia), pancitopenia, pancreatitis, hepatitis, insuficiencia renal aguda (incluyendo incremento de creatinina en sangre), síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica, reacciones psicóticas, depresión, ideación suicida y suicidio.

-Donepecilo clorhidrato:

Enfermedad de Alzheimer de leve a moderada:

Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del medicamento: el porcentaje de discontinuación en pacientes que recibieron siete días de tratamiento con 5 mg diarios para luego continuar con 10 mg diarios, fue superior al 13%.

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento, fueron: náuseas, diarrea y vómitos.

Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos: con una frecuencia $\geq 5\%$ (dos veces la observada con placebo) e independientemente de la dosis, se han reportado: diarrea, náuseas, vómitos, calambres musculares, insomnio, fatiga y anorexia. Estas reacciones adversas, generalmente han sido de naturaleza transitoria (desaparecen durante el curso del tratamiento) y no han requerido reducción de la dosis.

Otras reacciones adversas registradas en los estudios clínicos controlados: los signos y síntomas emergentes del tratamiento, registrados en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron donepecilo en estudios clínicos controlados contra placebo y cuyo índice de frecuencia fue superior al del grupo placebo, fueron:

Generales: cefalea, dolor de localización diversa, fatiga.

Cardiovasculares: síncope.

Digestivas: náuseas, diarrea, vómitos.

Hematológicas: equimosis.

Metabólicas y nutricionales: pérdida de peso, anorexia.

Músculoesqueléticas: calambres musculares, artritis.



Neurológicas: mareo, somnolencia.

Psiquiátricas: insomnio, depresión, sueños anormales.

Urogenitales: polaquiuria.

En términos generales las reacciones adversas se produjeron con mayor frecuencia en las mujeres y a medida que avanzaba la edad de los pacientes.

Enfermedad de Alzheimer severa:

Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del medicamento: el porcentaje de discontinuación en pacientes que recibieron durante siete días de tratamiento con 5 mg diarios para luego continuar con 10 mg diarios, fue superior al 12%.

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento, fueron: anorexia, náuseas, diarrea e infecciones en el tracto urinario.

Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos: con una frecuencia de al menos 5% (dos veces la observada con placebo) e independientemente de la dosis, se ha reportado: diarrea, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis. Estas reacciones adversas, generalmente han sido de naturaleza transitoria (desaparecen durante el curso del tratamiento) y no han requerido reducción de la dosis.

Otras reacciones adversas registradas en estudios clínicos controlados: los signos y síntomas emergentes del tratamiento, registrados en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron donepecilo en estudios clínicos controlados contra placebo y cuyo índice de frecuencia fue superior al del grupo placebo, fueron:

Generales: accidentes, infecciones, cefalea, dolor de espalda, dolor de pecho, fiebre.

Cardiovasculares: hipertensión, síncope.

Digestivas: náuseas, diarrea, vómitos.

Hematológicas: equimosis, hemorragias.

Metabólicas y nutricionales: deshidratación, anorexia, hiperlipidemia.

Neurológicas: mareo, somnolencia.

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

Urogenitales: incontinencia urinaria.

Dermatológicas: eczema.

Laboratorio: elevación de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa.

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos: las reacciones adversas que a continuación se detallan fueron clasificadas por sistema y en base a las siguientes definiciones: muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($> 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($> 1/10000$):

Digestivas: Muy frecuentes: diarrea, náuseas. *Frecuentes:* vómitos, molestias intestinales. *Poco frecuentes:* hemorragias gastrointestinales, úlcera gástrica y duodenal.

Generales: Muy frecuentes: dolor de cabeza. *Frecuentes:* fatiga, dolor.



Infecciones e infestaciones: Frecuentes: resfriado común.

Metabólicas y nutricionales: Frecuentes: anorexia.

Psiquiátricas: Frecuentes: alucinaciones, agitación, comportamiento agresivo, sueños anormales y pesadillas.

Neurológicas: Frecuentes: síncope, insomnio, mareo. *Poco frecuentes:* convulsiones. *Raras:* síntomas extrapiramidales. *Muy raras:* síndrome neuroléptico maligno.

Cardíacas: Poco frecuentes: bradicardia. *Raras:* bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular.

Dermatológicos: Frecuentes: erupción, prurito.

Musculoesqueléticas: Frecuentes: calambres. *Muy raras:* rabdomiolisis*.

Urogenitales: Frecuentes: incontinencia urinaria.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones: Frecuentes: accidentes.

Laboratorio: Poco frecuentes: incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular.

Hepatobiliares: Raras: disfunción hepática que incluye hepatitis.

*Se ha reportado la ocurrencia de rabdomiolisis independientemente del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha asociación temporal con el inicio de donepecilo o el aumento de la dosis.

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

Parámetros de laboratorio: tratamiento con clorhidrato de donepecilo puede aumentar ligeramente la tasa plasmática de creatinquinasa muscular.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Memantine clorhidrato:

Los signos y síntomas reportados por sobredosis con formulaciones de memantine (monodroga o combinadas con otras drogas y/o alcohol) en estudios clínicos y con productos del mercado, incluyen: agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el electrocardiograma, aumento de la presión arterial, letargo, pérdida de la conciencia, psicosis, inquietud, agitación, movimientos más lentos, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad.

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

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



BALIARDA S.A.

Donepecilo clorhidrato:

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

Tratamiento: en caso de sobredosificación, se recomienda instaurar un tratamiento sintomático y de soporte. Considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas. Anticolinérgicos terciarios (como atropina), pueden utilizarse como antídoto para la sobredosis con donepecilo clorhidrato. Se recomienda la administración intravenosa de sulfato de atropina, titulada para obtener el efecto deseado: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg i.v., con dosis subsiguientes basadas en la respuesta clínica. Se han registrado respuestas atípicas en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cuando se administraron otros colinomiméticos conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios (como glucopirrolato). Se desconoce si donepecilo clorhidrato y/o sus metabolitos pueden extraerse por hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

PRESENTACIÓN:

NEUROPLUS DUAL 20/5 – 20/10:

Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos de memantine y 20 comprimidos recubiertos de donepecilo, 30 comprimidos recubiertos de memantine y 30 comprimidos recubiertos de donepecilo, y 60 comprimidos recubiertos de memantine y 60 comprimidos recubiertos de donepecilo.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Consérvese en lugar seco, a temperatura no superior a 30°C.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Memantine HCl: Certificado Nro. 47.363.

Donepecilo HCl: Certificado Nro. 50.610.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión:

ALEJANDRO SARAFUOLU

Apoderado



Farm. Marcelo G. Tossonie

M.Nº 12627

Co Director Técnico
Baliarda S.A.

Escriba el text



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-69683095 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.26 16:42:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.26 16:42:34 -03:00



Información para el paciente
Proyecto de Prospecto
NEUROPLUS DUAL 20/5 – 20/10

MEMANTINE HCl 20 mg Comprimidos recubierto
DONEPECILO HCl 5/10 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, INFÓRMELA INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Que contiene NEUROPLUS DUAL?

Contiene dos sustancias:

- *memantine*, una sustancia perteneciente al grupo de los medicamentos denominados antagonistas de los receptores NMDA.
- *donepecilo*, una sustancia perteneciente a la familia de los medicamentos denominados inhibidores de la colinesterasa.

¿En qué pacientes está indicado el uso de NEUROPLUS DUAL?

NEUROPLUS DUAL está indicado para el tratamiento de demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo en pacientes con tratamiento ya establecido con memantine y donepecilo.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados (como DSM IV o NINDS-ADRDA)

¿En qué casos no debo tomar NEUROPLUS DUAL?

No debe tomarlo si usted:

- Es alérgico (hipersensible) a memantine, a donepecilo, a derivados de la piperidina o a cualquiera de los componentes del producto (ver “Información adicional”).

No debe administrarse en menores de 18 años.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, usted debe informarle si:

- Va a ser sometido a alguna cirugía o práctica médica que requiera anestesia.
- Tiene problemas de corazón o presenta bradicardia o síncope.
- Presenta diarrea, náuseas y vómitos.



- Tiene o ha tenido antecedentes de úlcera gástrica o problemas gástricos.
- Se encuentra bajo tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroides (como ibuprofeno).
- Ha notado pérdida de peso.
- Tuvo o tiene dificultad para orinar o infecciones severas de las vías urinarias.
- Padece convulsiones o tiene antecedentes de crisis convulsivas.
- Ha sufrido recientemente infarto de miocardio, sufre enfermedad cardiaca congestiva o tiene hipertensión arterial no controlada.
- Posee antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Antes de comenzar a tomar NEUROPLUS DUAL debe informarle a su médico si está embarazada, o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle, ya que el uso de NEUROPLUS DUAL no está recomendado durante la lactancia.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que tanto memantina como donepecilo pueden afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción de memantina y/o donepecilo. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como: L-Dopa, bromocriptina, baclofeno, dantrolene, amantadina, ketamina, dextrometorfano, hidroclorotiazida, triamtereno, metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, procainamida, nicotina, alcalinizantes urinarios (como acetazolamida, bicarbonato de sodio), cisaprida, terfenadina, imipramina, ketoconazol, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina, fenobarbital, anticolinérgicos (como bromuro de ipratropio, tiotropio), agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa (como succinilcolina, betanecol).

¿Qué dosis debo tomar de NEUROPLUS DUAL y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Se recomienda iniciar la terapia con NEUROPLUS DUAL sólo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente que la ingesta del fármaco se realice en forma correcta.

NEUROPLUS DUAL no constituye un tratamiento de inicio de la enfermedad de Alzheimer.

Esquema posológico recomendado:

En pacientes ya tratados con la dosis máxima de 20 mg/día de memantine, se recomienda iniciar con NEUROPLUS DUAL 20/5 según el siguiente esquema:

1 comprimido de memantine 20 mg, por la mañana, y

1 comprimido de donepecilo 5 mg, por la noche antes de acostarse.

En función de la respuesta clínica, se puede titular la dosis de donepecilo a 10 mg mediante el empleo de NEUROPLUS DUAL 20/10.



¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de NEUROPLUS DUAL?

Si usted padece insuficiencia renal leve no es necesario modificar la dosis.

¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis de NEUROPLUS DUAL?

Si usted padece insuficiencia hepática de leve a moderada no es necesario modificar la dosis. Si usted padece insuficiencia hepática severa o cirrosis hepática descompensada, no se recomienda el uso de NEUROPLUS DUAL.

¿Cómo debo tomar NEUROPLUS DUAL?

Los comprimidos pueden tomarse con o fuera de las comidas; el comprimido de memantine clorhidrato por la mañana y el comprimido de donepecilo clorhidrato por la noche antes de acostarse, con la ayuda de un vaso de agua.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento NEUROPLUS DUAL?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de NEUROPLUS DUAL?

Si usted olvidó tomar una dosis, tome la siguiente dosis según lo programado. No ingiera más de una dosis al día. Si usted olvidó tomar la dosis durante varios días, no ingiera la dosis programada hasta no haber consultado con su médico.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de NEUROPLUS DUAL mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada del producto, consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 o del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

¿Puedo conducir vehículos, operar maquinarias pesadas o realizar tareas peligrosas durante el tratamiento con NEUROPLUS DUAL?

Dado que este producto puede alterar la velocidad de reacción de los pacientes, y que la enfermedad de Alzheimer *per se* conduce a un deterioro de tales aptitudes, evite conducir y operar maquinarias o realizar tareas peligrosas hasta que conozca cómo le afecta cada principio activo de NEUROPLUS DUAL.

¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con NEUROPLUS DUAL?

Como todos los medicamentos, NEUROPLUS DUAL puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el uso de memantine en pacientes con enfermedad de Alzheimer, fueron: dolor de cabeza, mareo, confusión y constipación.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el uso de donepecilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer, fueron: diarrea, náuseas, equimosis (hematomas), vómitos, calambres musculares, insomnio, fatiga y anorexia (rechazo sistemático a los alimentos).

Si usted presenta cualquier otra reacción adversa no mencionada aquí, consulte a su médico.



¿Puede presentarse alguna reacción adversa seria que requiera inmediata asistencia médica?

Sí, raramente pueden presentarse reacciones adversas serias llamadas rabdomiolisis y síndrome neuroléptico maligno asociadas a la administración de donepecilo.

Debe consultar inmediatamente a su médico si usted utiliza este medicamento y presenta:

- orina de color oscuro o rojo, disminución de la producción de orina, debilidad, rigidez o dolor muscular (rabdomiolisis).

- fiebre, aumento de la frecuencia cardíaca o respiratoria, alteración de la presión arterial, sudoración abundante y/o alteraciones del estado de conciencia (síntomas asociados al síndrome neuroléptico maligno).

Si usted está a cargo del cuidado de un paciente que recibe este medicamento, esté atento a la aparición de los síntomas antes mencionados. En caso de presentarse, suspenda el uso y consulte al médico inmediatamente.

¿Cómo debo conservar NEUROPLUS DUAL?

Consérvese en lugar seco, a temperatura no superior a 30°C, preferentemente en su envase original.

No utilice el producto después de su fecha de vencimiento.

Mantenga éste y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

NEUROPLUS DUAL 20/5:

Cada comprimido recubierto de memantine 20 mg contiene:

Memantine clorhidrato 20,00 mg

Excipientes: Ludipress, dióxido de silicio coloidal, croscaramelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, povidona, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico pardo, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de donepecilo 5 mg contiene:

Donepecilo clorhidrato 5,00 mg

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, Cellactose 80 (lactosa-polvo de celulosa), estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

NEUROPLUS DUAL 20/10:

Cada comprimido recubierto de memantine 20 mg contiene:

Memantine clorhidrato 20,00 mg

Excipientes: Ludipress, dióxido de silicio coloidal, croscaramelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, povidona, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico pardo, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de donepecilo 10 mg contiene:



BALIARDA S.A.

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg.

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, Cellactose 80 (lactosa-polvo de celulosa), estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

PRESENTACIÓN:

NEUROPLUS DUAL 20/5 – 20/10:

Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos de memantine y 20 comprimidos recubiertos de donepecilo, 30 comprimidos recubiertos de memantine y 30 comprimidos recubiertos de donepecilo y 60 comprimidos recubiertos de memantine y 60 comprimidos recubiertos de donepecilo.

Comprimido de memantine 20 mg: comprimidos oblongos, de color naranja claro, ranurados.

Comprimido de donepecilo 5 mg: comprimidos redondos, de color celeste.

Comprimido de donepecilo 10 mg: comprimidos redondos, color azul claro.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de NEUROPLUS DUAL en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

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

Si lo desea, puede comunicarse con Baliarda S.A. vía email a farmacovigilancia@baliarda.com.ar o con nuestro centro de atención telefónica: 4122-5818.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Memantine HCl: Certificado Nro. 47.363.

Donepecilo HCl: Certificado Nro. 50.610.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
M.º 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-69683095 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.26 16:43:19 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.26 16:43:19 -03:00