



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-81377217-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-81377217-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TONIBRAL / MEMANTINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / MEMANTINA CLORHIDRATO 10 mg y 20 mg; aprobada por Certificado N° 52407.

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 modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TONIBRAL / MEMANTINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / MEMANTINA CLORHIDRATO 10 mg y 20 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-02615006-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-02615405-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52407, 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 rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-81377217-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.02.26 16:38:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.02.26 16:38:41 -03:00

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

TONIBRAL®
MEMANTINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina


COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de **TONIBRAL® 10 mg** contiene:

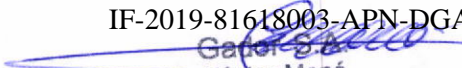
Memantina clorhidrato	10 mg
Celulosa microcristalina (PH 102)	180,75 mg
Celulosa microcristalina (PH 200)	25 mg
Almidón RX 1500	25 mg
Aerosil 200	0,5 mg
AC DI SOL	5 mg
Estearato de magnesio vegetal	3,75 mg
Opadry YS 1 7003	3,98 mg
Opaglos AG-7350	0,02 mg

Cada comprimido recubierto de **TONIBRAL® 20** contiene:

Memantina clorhidrato	20 mg
Celulosa microcristalina	192,275 mg
Dióxido de silicio coloidal	1 mg
Almidón pregelatinizado	25 mg
Croscaramelosa sódica	5 mg
Estearato de magnesio	5 mg


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 125 de 288

ORIGINAL

Opadry YS 1 7003 blanco.....	3,865 mg
Opaglos AG-7350.....	0,02 mg
Oxido de hierro rojo.....	0,8 mg
Oxido de hierro amarillo.....	1,04 mg

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: N06DX01. Agente antidecencial.

INDICACIONES


TONIBRAL® (clorhidrato de memantina) está indicado en el tratamiento sintomático de la demencia del tipo Alzheimer de intensidad moderada a severa.


ACCION FARMACOLÓGICA

La memantina ejerce su efecto terapéutico a través de su acción antagonista no competitiva de los receptores NMDA (canales operados por receptores). No hay evidencia de que la memantina prevenga o haga más lenta la neurodegeneración que ocurre en la enfermedad de Alzheimer.

La memantina presentó una afinidad baja por los receptores GABA, benzodiazepínicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos y receptores de glicina y por canales Ca²⁺ voltaje dependientes, canales de Na⁺ ó K⁺. La memantina presentó, asimismo, efectos antagonistas en el receptor 5HT₃, con una potencia similar a la que presenta para los receptores NMDA y para el bloqueo de receptores nicotínicos de acetilcolina con una potencia de un sexto a un décimo.

Estudios *in vitro* han demostrado que la memantina no afecta a la inhibición reversible de la acetilcolinesterasa por donepecilo, galantamina o tacrina.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Nº 81618003-APN-DGA#ANMAT
Co-Director Técnico
MaL. Nº 11.839

ORIGINAL

FARMACOCINÉTICA

Posterior a su administración oral, la memantina se absorbe bien y presenta una farmacocinética lineal a dosis terapéuticas. Se excreta predominantemente en la orina, inalterada con una vida media de eliminación de 60 a 80 horas aproximadamente.

Absorción y distribución

Posterior a su administración oral, la memantina es altamente absorbida y las concentraciones máximas se alcanzan en alrededor de 3 a 7 horas. Los alimentos no tienen ningún efecto sobre la absorción de la memantina. Su volumen de distribución es de 9-11 L/kg y la unión a las proteínas plasmáticas es baja (45%).

Metabolismo y Eliminación


La memantina posee una biotransformación baja. Cerca del 48% de la dosis administrada se excreta inalterada en la orina; el resto se convierte en tres metabolitos polares: el conjugado N-gludantano, la 6-hidroxi-memantina y la memantina 1-nitroso-deaminada. Estos metabolitos poseen una actividad antagonista mínima de los receptores NMDA. Un total de 74% de la dosis administrada es excretada como la suma de la droga madre y el conjugado N-gludantano. El sistema enzimático microsomal hepático CYP450 no desempeña un rol importante en el metabolismo de la memantina. La memantina tiene una vida media de eliminación de 60 a 80 horas aproximadamente. La depuración renal comprende secreción tubular activa moderada por reabsorción tubular dependiente del pH.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal: La vida media de eliminación se incrementó en 18, 41 y 95% en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal leve, siendo necesario el ajuste en insuficiencia moderada y grave.(Ver Dosis en poblaciones


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
M. N.º 11.859

ORIGINAL

especiales).

Insuficiencia hepática: La vida media de eliminación se incrementó en 16% en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con sujetos sanos. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve y moderado. No se recomienda la administración de memantina a pacientes con insuficiencia hepática severa.


Ancianos: La farmacocinética de la memantina es similar en jóvenes y ancianos.

Género: Tras la administración de dosis múltiples de memantina 20 mg/día (en dos tomas diarias), las mujeres presentaron una exposición aproximadamente 45% mayor que los hombres, pero no se registró ninguna diferencia en la exposición al considerar el peso corporal.

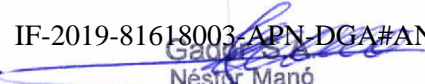
Interacciones medicamentosas

Sustratos de Enzimas Microsomales: Estudios *in vitro* han demostrado que la memantina produce una mínima inhibición de las siguientes enzimas del CYP450 (1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1 y 3A4). Estos datos indican que no se esperan interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por estas enzimas. Memantina no inhibió la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa o la sulfonación *in vitro*.

Inhibidores de Enzimas Microsomales: Dado que la memantina es mínimamente metabolizada, es improbable que se produzca una interacción entre la memantina y drogas inhibidoras del CYP450. La co-administración de memantina con un inhibidor de la colinesterasa (AChE) como el donepecilo, no afecta la farmacocinética de ninguno de los dos compuestos. *Drogas Eliminadas por Vía Renal:* La memantina se elimina, en parte, por secreción tubular. Estudios *in vivo* han demostrado que dosis múltiples del diurético hidroclorotiazida/triamtereno no afectaron el AUC de la memantina. La memantina no afectó la biodisponibilidad del triamtereno y disminuyó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de hidroclorotiazida


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653 713

IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mec. N° 11.859

ORIGINAL

en aproximadamente un 20%.

La co-administración de memantina con la asociación hipoglucemiante (glibenclamida-metformina) no afectó la farmacocinética de la memantina, ni de metformina ni de glibenclamida. La memantina no modificó los efectos hipoglucemiantes de la asociación metformina-glibenclamida, indicando ausencia de interacciones farmacodinámicas.

Drogas que alcalinizan la orina: La depuración de memantina se redujo en aproximadamente 80% bajo condiciones de orina alcalina con pH 8. Por ello, los aumentos del pH urinario pueden producir una acumulación de la droga con un posible incremento de los eventos adversos. Es de esperar que las drogas alcalinizadoras de la orina (inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) reduzcan la eliminación renal de la memantina.

Drogas altamente ligadas a las proteínas plasmáticas: Dado que la unión de la memantina a las proteínas plasmáticas es baja (45%), es improbable que se produzca una interacción con drogas altamente ligadas a las proteínas plasmáticas (warfarina y digoxina).


POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis de memantina que ha demostrado ser eficaz en estudios clínicos controlados es de 20 mg diarios. La dosis inicial sugerida de TONIBRAL® es de 5 mg en una toma diaria. La dosis diaria definida es de 20 mg diarios. Se ajustará la dosis aumentando 5 mg semanalmente, en una o dos tomas diarias, de la siguiente manera:

1er. Semana (día 1 a 7): Medio comprimido de 10 mg una vez por día, durante 7 días

2da. Semana (día 8 a 14): 1 comprimido de 10 mg una vez por día o medio comprimido de 10 mg dos veces por día, durante 7 días.

3er. Semana (día 15 a 21): 1 comprimido de 10 mg y medio comprimido de 10 mg una vez al día, o dividido en dos tomas (10 y 5 mg), durante 7 días.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.839

ORIGINAL

A partir de la 4ta. semana: 1 comprimido de 20 mg una vez por día ó 1 comprimido de 10 mg dos veces por día.


Se puede tomar TONIBRAL® con o sin alimentos.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. El tratamiento se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que monitoree regularmente la toma del fármaco por parte del paciente. El diagnóstico debe seguir las directrices actuales. La tolerabilidad y la dosis de memantina se deben reevaluar de forma regular, preferiblemente dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto el beneficio clínico de la memantina y la tolerabilidad del paciente al tratamiento se deben reevaluar de forma regular de acuerdo a las directrices clínicas vigentes. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras el beneficio terapéutico sea favorable y el paciente tolere el tratamiento con memantina. La interrupción del tratamiento con memantina se debe considerar cuando ya no se evidencie su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento. Se recomienda iniciar la terapia con memantina solo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente la ingesta del fármaco de forma correcta.


Dosis en Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 49 ml/min), la dosis diaria debe ser de 10 mg al día. Si se tolera bien después de, al menos 7 días de tratamiento, la dosis podría aumentarse hasta 20 mg/día de acuerdo con el esquema de titulación estándar. En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina de 5-29 ml/min.) la dosis diaria debe ser de 10 mg al día.


Gustavo H. Ostuni
Apooderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT


Nestor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.639

ORIGINAL

Pacientes de edad avanzada: basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día (dos comprimidos de 10 mg o un comprimido de 20 mg), tal como se ha descrito anteriormente.

Población Pediátrica:

No se dispone de datos.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y Child-Pugh B) no es necesario ajustar la dosis. No existen datos disponibles sobre el uso de memantina en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se recomienda la administración de memantina a pacientes con insuficiencia hepática severa.

CONTRAINDICACIONES

TONIBRAL® (clorhidrato de memantina) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de memantina o a cualquiera de los excipientes utilizados en la fórmula.


ADVERTENCIAS

Las recomendaciones o resultados obtenidos de los estudios clínicos en pacientes con demencia tipo Alzheimer no pueden ser extrapolados a las personas con deterioro cognitivo leve.

Información para Pacientes y Cuidadores de los enfermos: Se deberá instruir a los cuidadores de los enfermos sobre la administración y el escalonamiento de la dosis (intervalo mínimo de una semana entre los aumentos de dosis).

Afecciones neurológicas

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Nestor Miano
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.859

ORIGINAL

Condiciones genitourinarias

Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario pueden requerir un monitoreo riguroso del paciente, ya que puede disminuir la eliminación urinaria de memantina incrementándose sus niveles plasmáticos. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de buffers gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH urinario puede estar elevado en estados de acidosis tubular renal o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

Condiciones cardiológicas


Debido a los datos limitados que hay en pacientes con infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada, los pacientes que presentan estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA): Se debe evitar la administración concomitante de otros antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente relacionadas con el Sistema Nervioso Central) pueden ser más frecuentes o más intensas (psicosis farmacotóxica). También hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.

Sustratos de las enzimas microsomales: Estudios *in vitro* realizados con sustratos marcados de las enzimas del CYP450 (1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4) presentaron una inhibición mínima de estas enzimas por parte de la memantina. No se esperan


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT
Néstor Manó
Co-Director Técnico
P. N° 11.839
Página 132 de 288

ORIGINAL

interacciones farmacocinéticas con drogas metabolizadas por estas enzimas.

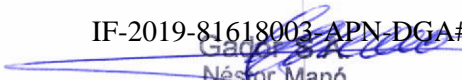
Efectos de inhibidores y/o sustratos de enzimas microsomales sobre el metabolismo de la memantina: La memantina se elimina predominantemente por vía renal y no se espera que las drogas que son sustratos y/o inhibidores del sistema CYP450, alteren el metabolismo de la memantina.

Inhibidores de la Acetilcolinesterasa (AChE): La co-administración de memantina con donepecilo HCl no afectó la farmacocinética de ninguno de los compuestos. En un estudio clínico controlado de 24 semanas en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa, el perfil de eventos adversos observado con una combinación de memantina y donepecilo era similar al del donepecilo solo. No se observaron efectos relevantes de memantina sobre la farmacocinética de la galantamina.

Drogas eliminadas por vía renal: Dado que la memantina se elimina en parte por secreción tubular, la co-administración de drogas que usan el mismo sistema de eliminación renal (hidroclorotiazida, triamtereno, metformina, cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina), podrían resultar potencialmente en niveles plasmáticos alterados de ambos agentes. Sin embargo, la co-administración de memantina e hidroclorotiazida/triamtereno no alteró la biodisponibilidad ni de la memantina ni del triamtereno, y la biodisponibilidad de la hidroclorotiazida disminuyó un 20%. La co-administración de memantina con la asociación glibenclamida-metformina, no afectó la farmacocinética de la memantina, ni de metformina ni de glibenclamida. La memantina no modificó los efectos hipoglucemiantes de la asociación metformina-glibenclamida, indicando ausencia de interacciones farmacodinámicas. *Drogas que alcalinizan la orina:* La depuración de memantina se redujo en aproximadamente 80% bajo condiciones de alcalinización de la orina con pH 8. Por ello, las alteraciones del pH de la orina hacia la


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Lic. N° 44.639

ORIGINAL

alcalinidad pueden producir una acumulación de la droga con un posible incremento en los eventos adversos. El pH de la orina se altera con la dieta, fármacos (inhibidores anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y por la condición clínica del paciente (acidosis tubular renal o infecciones severas del tracto urinario causadas por bacterias del género *Proteus*). En consecuencia, la memantina debe ser utilizada con precaución bajo estas condiciones.

Anticoagulantes orales: En la experiencia post-comercialización, se ha informado de casos aislados de incremento del cociente internacional normalizado (INR), en pacientes tratados concomitantemente con warfarina. Aunque no se ha establecido relación causal, es aconsejable realizar una monitorización estrecha del tiempo de protrombina o INR, en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales.

Otras interacciones: El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar con el tratamiento concomitante con antagonistas del NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolépticos. La administración concomitante de memantina y agentes antiespasmódicos, como el dantroleno o el baclofeno, puede modificar sus efectos y hacer necesario un ajuste de la dosis.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

No se registró evidencia de carcinogénesis en un estudio oral de 113 semanas en ratones con dosis de 40 mg/kg/día (10 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) sobre una base de mg/m²). Tampoco se reportó evidencia de carcinogénesis en ratas que recibieron dosis orales de 40 mg/kg/día durante 71 semanas seguidas por 20 mg/kg/día (20 y 10 veces la MRHD sobre una base de mg/m², respectivamente) durante 128 semanas. No hubo evidencias de Carcinogenicidad en los estudios con ratones y ratas hasta su muerte.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Néstor Mang
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.839

ORIGINAL

La memantina no presentó evidencia de potencial genotóxico al ser evaluada en el ensayo *in vitro* de mutación reversa *S. typhimurium* o *E. Coli*, en una prueba *in vitro* de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, en un ensayo citogenético *in vivo* sobre daño cromosómico en ratas y en el ensayo *in vivo* de micronúcleo de ratón. Estos resultados fueron ambiguos en un ensayo *in vitro* de mutación genética en el que se utilizaron células V79 de hámsters chinos.

No se observó deterioro de la fertilidad ni de la capacidad reproductiva en ratas a las que se les administraron hasta 18/mg/kg/día (9 veces la MRHD sobre una base de mg/m²) por vía oral a partir de los 14 días previos al apareamiento y hasta la gestación y lactancia en hembras, o durante 60 días previos al apareamiento en machos. Asimismo no se han notificado con memantina reacciones adversas en fertilidad ni en hombres o mujeres.

Embarazo – Categoría B


Memantina no resultó teratogénica ni en ratas ni en conejos, incluso a dosis tóxicas para la madre.

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de memantina en mujeres embarazadas.

Estudios con animales indican un riesgo potencial de disminución del crecimiento intrauterino con niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición en humanos. No se conoce el riesgo potencial para humanos. Memantina no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea considerado claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si la memantina es excretada en la leche humana, pero teniendo en cuenta la lipofilia del principio activo, es probable que así sea. Las mujeres que tomen memantina deben suspender la lactancia materna.


Gadof S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gadof S.A.
IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.839

ORIGINAL

Uso pediátrico

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados para documentar la seguridad y eficacia de la memantina en cualquier enfermedad pediátrica. No se recomienda su uso en menores de 18 años.

Disfunción hepática


La memantina está sometida a un metabolismo hepático parcial, con aproximadamente el 48% de dosis administrada excretada en orina como droga inalterada o como la suma de la droga madre y el conjugado N-gludantano (74%). No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. No se recomienda la administración de memantina a pacientes con insuficiencia hepática severa.

Disfunción renal

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 49 ml/min), la dosis diaria debe ser de 10 mg al día. Si se tolera bien después de, al menos 7 días de tratamiento, la dosis podría aumentarse hasta 20 mg/día de acuerdo con el esquema de titulación estándar. En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina de 5-29 ml/min.) la dosis diaria debe ser de 10 mg al día.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer de moderada a grave afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Además, memantina presenta una influencia de leve a moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen precauciones especiales.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



Gador S.A.
IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.639

ORIGINAL

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas descritas en pacientes con demencia medicados con memantina fueron generalmente de leves a moderadas en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición fueron: vértigo, cefalea, constipación, somnolencia e hipertensión. Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, acorde a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos	Frecuencia	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Somnolencia
	Poco frecuentes	Confusión
		Alucinaciones ¹
Frecuencia no conocida	Reacciones psicóticas ²	
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Vértigo
		Alteración del equilibrio
	Poco frecuentes	Alteración de la marcha
Muy raras	Convulsiones	
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
	Poco frecuentes	Trombosis venosa / tromboembolismo


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Nestor Manó
Co-Director Técnico
Página 137 de 288
11.839

ORIGINAL

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Constipación
	Poco frecuentes	Vómitos
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis ²
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Pruebas de función hepática elevadas
	Frecuencia no conocida	Hepatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Cefaleas
	Poco frecuentes	Fatiga

¹ Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

² Se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización.


La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio.

La aparición de estos acontecimientos podrían ser reportados en pacientes tratados con memantina.

La experiencia descrita a continuación deriva de estudios clínicos con memantina administrada dos veces al día, en pacientes con enfermedad de Alzheimer y demencia vascular:

Los eventos adversos observados en al menos 2% de los pacientes que recibieron memantina y con mayor frecuencia que los pacientes que recibieron placebo, fueron: fatiga, dolor, hipertensión, mareos, cefalea, constipación, vómitos, dolor de espalda, somnolencia, confusión, alucinaciones, tos, dificultad para respirar.

En los estudios controlados con placebo en los cuales los pacientes con demencia recibieron dosis de memantina de hasta 20 mg/día, la probabilidad de discontinuación debida a un evento adverso fue la misma en el grupo que recibió memantina que en el


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT

Néstor Mañó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.839

ORIGINAL

grupo que recibió placebo. Ningún evento adverso individual ha sido asociado con la interrupción del tratamiento en 1% o más de los pacientes tratados con memantina y en un porcentaje mayor que con placebo.

Eventos postcomercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de memantina posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Estas reacciones incluyen: Insuficiencia cardiaca congestiva, hepatitis, , pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, , síndrome de Stevens-Johnson, ideación suicida, , agranulocitosis, leucopenia (incluida neutropenia), pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia.

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas:


Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

El clorhidrato de memantina no es una sustancia controlada.

SOBREDOSIFICACION

Los signos y síntomas asociados a la sobredosis con memantina en estudios clínicos y


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.839

ORIGINAL

reportes de comercialización a nivel mundial incluyen: agitación, confusión, cambios en el ECG, pérdida de la conciencia, psicosis, inquietud, movimientos lentos, somnolencia, estupor, paso inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. Síntomas: Sobredosis relativamente altas (200 mg y 105 mg/día durante 3 días respectivamente) se han asociado únicamente con síntomas como cansancio, debilidad y/o diarrea o han sido asintomáticas. En casos de sobredosis por debajo de 140 mg o dosis no conocida aparecieron en los pacientes síntomas a nivel del sistema nervioso central (confusión, adormecimiento, somnolencia, vértigo, agitación, agresividad, alucinaciones y alteraciones de la marcha) y/o de origen gastrointestinal (vómitos y diarreas).

La sobredosificación más grande conocida fue con 2 g de memantina, administrada conjuntamente con una medicación antidiabética. El paciente experimentó coma, diplopía y agitación, pero se recuperó posteriormente. En otro caso de sobredosis grave, el paciente también sobrevivió y se recuperó. Dicho paciente había recibido 400 mg de memantina por vía oral, y experimentó síntomas a nivel del sistema nervioso central tales como inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, proconvulsividad, somnolencia, estupor e inconsciencia. Dado que las estrategias para el tratamiento de la sobredosificación evolucionan en forma continua, se recomienda contactar a un Servicio de Toxicología para determinar las últimas recomendaciones para el tratamiento de la sobredosificación de cualquier fármaco.

Al igual que en cualquier caso de sobredosificación, se recomienda adoptar medidas generales de apoyo, y el tratamiento debe ser sintomático, no existe antídoto específico para la intoxicación o sobredosis. Se deben utilizar procedimientos clínicos estándar para la eliminación del principio activo de forma apropiada, por ej.: lavado gástrico, carbón activado (interrupción de la recirculación enterohepática potencial), acidificación de la orina,


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.839
Página 140 de 288

ORIGINAL

diuresis forzada. En caso de aparición de signos y síntomas de sobrestimulación general del sistema nervioso central (SNC), se debe considerar llevar a cabo un tratamiento clínico sintomático cuidadoso.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de Intoxicaciones”.

PRESENTACIONES

TONIBRAL® 10 mg: Envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

TONIBRAL® 20: Envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos de uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.


"MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"


GADOR S.A. Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit – Farmacéutico y Lic. En Cs. Farm.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.407

Fecha última revisión: / /


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.853.713


Gador S.A.
Néstor Mano
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.859

IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-81377217 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.13 12:40:31 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.13 12:40:14 -03:00

ORIGINAL

INFORMACION PARA EL PACIENTE

TONIBRAL®
MEMANTINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina


COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de **TONIBRAL® 10 mg** contiene:

Memantina clorhidrato	10 mg
Celulosa microcristalina (PH 102)	180,75 mg
Celulosa microcristalina (PH 200)	25 mg
Almidón RX 1500.....	25 mg
Aerosil 200.....	0,5 mg
AC DI SOL	5 mg
Estearato de magnesio vegetal.....	3,75 mg
Opadry YS 1 7003.	3,98 mg
Opaglos AG-7350.....	0,02 mg

Cada comprimido recubierto de **TONIBRAL® 20** contiene:

Memantina clorhidrato	20 mg
Celulosa microcristalina	192,275 mg
Dióxido de silicio coloidal	1 mg
Almidón pregelatinizado.....	25 mg
Croscaramelosa sódica	5 mg
Estearato de magnesio	5 mg


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT

Néstor Miano
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.859

ORIGINAL

Opadry YS 1 7003 blanco.....	3,865 mg
Opaglos AG-7350.....	0,02 mg
Oxido de hierro rojo.....	0,8 mg
Oxido de hierro amarillo.....	1,04 mg

La siguiente información tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna pregunta sobre Tonibral®, consulte con su médico.

Qué es TONIBRAL®?


TONIBRAL® contiene el principio activo clorhidrato de memantina. Pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como medicamentos anti-demencia.


La pérdida de memoria en la enfermedad de Alzheimer se debe a una alteración en las señales del cerebro. El cerebro contiene los llamados receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) que participan en la transmisión de señales nerviosas importantes en el aprendizaje y la memoria. TONIBRAL® forma parte del grupo de medicamentos llamados antagonistas de los receptores NMDA. TONIBRAL® actúa sobre estos receptores mejorando la transmisión de las señales nerviosas y la memoria.

Se utiliza en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a severa.

ANTES DE USAR TONIBRAL®

Antes de comenzar a tomar TONIBRAL®, coménteles a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted:


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Néstor Manó
IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT
Mat. N° 11.839


ORIGINAL


- tiene antecedentes de epilepsia (enfermedad del sistema nervioso que puede o no producir movimientos bruscos del cuerpo).
- ha sufrido recientemente un infarto de miocardio (ataque al corazón), sufre enfermedad cardíaca congestiva o tiene hipertensión (presión arterial elevada) no controlada.
- tiene insuficiencia renal (problemas de riñón), su médico debe controlar atentamente la función renal y si es necesario, adaptar las dosis de TONIBRAL®.
- Si padece acidosis tubular renal (ATR, exceso de sustancias productoras de ácido en la sangre debido a una disfunción renal [problema de riñón]) o infecciones graves del tracto urinario (conducto de la orina), su médico puede tener que ajustar la dosis del medicamento.
- está embarazada, está planeando quedar embarazada o está en periodo de lactancia ("dar el pecho" a su bebé).

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos aquellos que se compran sin receta, vitaminas y suplementos dietarios. Los medicamentos pueden tener interacciones entre sí, que pueden causar efectos adversos serios.

La administración de TONIBRAL® puede producir cambios en los efectos de los siguientes medicamentos, por lo que puede que su médico necesite ajustar la dosis:

Amantadina (utilizada en el tratamiento de enfermedades por virus), ketamina (utilizada para la anestesia), dextrometorfano (utilizado para suprimir la tos), dantroleno (utilizado para relajar los músculos), baclofeno (utilizado para relajar los músculos), cimetidina y ranitidina (utilizados para proteger al estómago de úlceras o lesiones similares) , procainamida y quinidina (utilizados para tratar las arritmias del corazón), quinina (utilizado para tratar el paludismo), nicotina (sustancia que se encuentra en el tabaco),


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.899

ORIGINAL

hidroclorotiazida o cualquier combinación con hidroclorotiazida (diurético que se usa para tratar la presión arterial alta y la retención de líquidos ocasionada por diversas afecciones), anticolinérgicos (utilizados para tratar alteraciones del movimiento o espasmos intestinales), anticonvulsivantes (utilizados para prevenir y eliminar las convulsiones), barbitúricos (utilizados para inducir el sueño), agonistas dopaminérgicos (sustancias como L-dopa, bromocriptina, utilizados para tratar el parkinson), neurolépticos (utilizados en el tratamiento de enfermedades mentales), anticoagulantes orales (sustancias utilizadas para evitar que se formen coágulos en la sangre).

Si ingresa en un hospital, informe que se encuentra tomando memantina.


Quiénes no deben tomar TONIBRAL®


No tome TONIBRAL®:

- si es alérgico (hipersensible) al clorhidrato de memantina o a cualquiera de los demás componentes del comprimido.
- si tiene menos de 18 años.
- si está embarazada o amantando ("darle el pecho" a su bebé)

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

- Siga exactamente las instrucciones de administración de TONIBRAL® indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.
- La dosis recomendada para adultos y ancianos es de 20 mg una vez al día.
- Para reducir el riesgo de aparición de efectos indeseables, esta dosis ha de alcanzarse de manera gradual siguiendo un esquema de tratamiento diario que le indicará su médico. Para ajustar la dosis existen comprimidos con diferentes dosis.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



Gador S.A.
IF-2019-81618005-APN-DGA#ANMAT
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

ORIGINAL

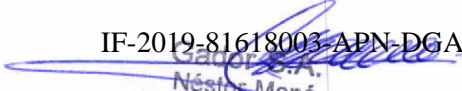
- Al inicio del tratamiento empezará a tomar TONIBRAL® 5 mg, como se lo indique su médico, e incrementará de forma semanal 5 mg hasta alcanzar la dosis recomendada (de mantenimiento). La dosis recomendada de mantenimiento es de 20 mg una vez al día, que se alcanza al comienzo de la cuarta semana.
- TONIBRAL® debe administrarse por vía oral una vez al día. Para sacar el máximo provecho de su medicación, deberá tomarla todos los días y a la misma hora.
- Los comprimidos se deben tragar con un poco de agua. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.
- Si se da cuenta de que ha olvidado tomar su dosis de TONIBRAL®, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.
- Las mujeres que toman TONIBRAL® deben suspender la lactancia ("dar el pecho" a su bebé).
- Si padece problemas de riñón, su médico decidirá la dosis apropiada para su condición. En este caso, su médico debe controlar periódicamente cómo funcionan sus riñones.
- Continúe tomando TONIBRAL® mientras lo beneficie. El médico debe evaluar su tratamiento periódicamente.
- Si usted toma demasiado TONIBRAL® o sobrepasa la dosis, llame a su médico o a un centro de intoxicaciones.
- Consulte con su médico en caso de que tenga dudas sobre el uso de este producto.

MODO DE CONSERVACIÓN

- Conserve TONIBRAL® en su envase original y a temperatura ambiente hasta 30 °C.
- **Mantenga TONIBRAL® lejos del alcance de los niños**


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico

N.º 11
Página 180 de 288

ORIGINAL

- No utilice TONIBRAL® después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, TONIBRAL® puede producir efectos indeseables, aunque no todas las personas los sufran.

En general los efectos indeseables fueron de leves a moderados.

Los más frecuentes fueron vértigo (sensación que se mueven los objetos que nos rodean), dolor de cabeza, constipación, somnolencia (sentirse cansado o con sueño, o no poder mantener los ojos abiertos), presión alta, alergia al medicamento, alteraciones del equilibrio (sentirse con inestabilidad), disnea (dificultad para respirar) y pruebas de función hepática alterada.


Efectos adversos poco frecuentes: Cansancio, infecciones por hongos, sentirse confuso, alucinaciones, vómitos, alteración de la marcha, insuficiencia cardíaca y formación de coágulos en el sistema venoso (trombosis/tromboembolismo venoso).

Muy raros: Convulsiones.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Inflamación del páncreas, inflamación del hígado (hepatitis) y reacciones psicóticas.

La enfermedad de Alzheimer se ha relacionado con depresión, ideación suicida y suicidio. Se ha informado de la aparición de estos acontecimientos en pacientes tratados con TONIBRAL®.

Estos no son todos los efectos indeseables que pueden ocurrir con TONIBRAL®, consulte a su médico para tener más información.


Gator S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT

Néstor Manó
Co-Director Técnico
M.C. N° 11.833

ORIGINAL

Llame a su médico inmediatamente, si presenta alguno de los efectos indeseables anteriormente mencionados, o cualquier otro efecto indeseable que le preocupe mientras está tomando TONIBRAL®.

RECORDATORIO

“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

"MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"


PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA TONIBRAL®.

Debe informar a su médico si ha cambiado recientemente o tiene la intención de cambiar su dieta de manera sustancial (por ejemplo de dieta normal a dieta vegetariana estricta) o si padece acidosis tubular renal (exceso de sustancias productoras de ácido en la sangre debido a un problema de riñón) o infecciones graves del tracto urinario (estructura que lleva la orina), ya que su médico puede tener que ajustar la dosis del medicamento.

TONIBRAL® puede influenciar (de leve a moderadamente) sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Su médico le informará si su enfermedad y el tratamiento con TONIBRAL® le permite conducir y usar máquinas con seguridad.

“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”


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gustavo H. Ostuni
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.829
IF-2019-81618003-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones".

PRESENTACIONES

TONIBRAL® 10 mg: Envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

TONIBRAL® 20: Envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos de uso hospitalario exclusivo.

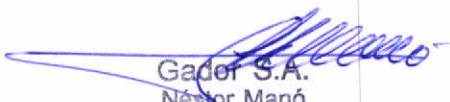
GADOR S.A. Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit – Farmacéutico y Lic. En Cs. Farm.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.407

Fecha última revisión: / /


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 18.653.713


Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
M.S. N° 11.609



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-81377217 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.13 12:41:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.13 12:40:56 -03:00