

DISPOSICIÓN N° 4437



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, 05 DE JUNIO DE 2015.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000139-14-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GADOR SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

DISPOSICIÓN N° 4437



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ADMIAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:



DISPOSICIÓN N° 4437



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GADOR SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial TONIBRAL XR y nombre/s genérico/s MEMANTINA CLORHIDRATO, la que será elaborada según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF - 17/03/2015 16:57:51, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF - 10/04/2015 12:22:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF - 10/04/2015 12:22:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION07.PDF - 10/04/2015 12:22:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION08.PDF - 10/04/2015 12:22:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION09.PDF - 10/04/2015 12:22:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 10/04/2015 12:22:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 10/04/2015 12:22:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF - 10/04/2015 12:22:59,

DISPOSICIÓN N° 4437



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ARMAAT

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF - 10/04/2015
12:22:59.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la
norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad
medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular
deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la
elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación
técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control
correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la
presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa
en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de
Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la
presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al
Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.
Cumplido, archívese.



DISPOSICIÓN N° 4437

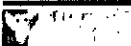


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000139-14-7



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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® XR, consulte con su médico.

Qué es TONIBRAL® XR?

TONIBRAL® XR 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® XR forma parte del grupo de medicamentos llamados antagonistas de los receptores NMDA. TONIBRAL® XR 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® XR

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

- Está embarazada o planea estarlo.
- Está dándole el pecho a su bebé.
- Experimenta o ha experimentado convulsiones (movimientos bruscos del cuerpo).
- Tiene o ha tenido dificultad para orinar.

- Tiene problemas de riñón.
- Tiene o ha tenido alguna enfermedad cardíaca, incluyendo infarto de miocardio (ataque al corazón), insuficiencia cardíaca o hipertensión (presión arterial elevada) no controlada.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma o haya tomado recientemente, 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® XR 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), cimetidina y ranitidina (utilizados para proteger al estómago de úlceras o lesiones similares), quinidina (utilizado para tratar las arritmias del corazón), nicotina (sustancia que se encuentra en el tabaco), 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), neurolépticos (utilizados en el tratamiento de enfermedades mentales), anticoagulantes orales (sustancias utilizadas para evitar que se formen coágulos en la sangre), digoxina (utilizado en problemas del corazón).

Quiénes no deben tomar TONIBRAL® XR

No tome TONIBRAL® XR:

- Si usted es alérgico o (hipersensible) a la memantina (sustancia activa de TONIBRAL® XR) o a alguno de los componentes de TONIBRAL® XR.

- Si tiene menos de 18 años.
- Si está embarazada o amantando ("dando el pecho" a su bebé)

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

- Respete cuidadosamente todas las instrucciones proporcionadas por su médico, aun si resultan diferentes a las enumeradas en este prospecto.
- Comenzar el tratamiento a una dosis baja (7 mg una vez al día) con aumentos graduales hasta alcanzar la dosis objetivo (28 mg una vez al día).
- Para poder llegar a la dosis adecuada, e indicada por su médico, TONIBRAL® XR debe tomarse según el siguiente esquema:
 - **Semana 1: Comenzar el Día 1:** Cada día tomar una cápsula de 7 mg.
 - **Semana 2: Comenzar el Día 8:** Cada día tomar una cápsula de 14 mg.
 - **Semana 3: Comenzar el Día 15:** Cada día tomar una cápsula de 21 mg.
 - **Semana 4: Comenzar el Día 22:** Cada día tomar una cápsula de 28 mg.
- Una vez alcanzada la dosis objetivo (28 mg una vez al día), usted puede continuar con el esquema diario a menos que el médico le aconseje lo contrario.
En pacientes con insuficiencia renal severa, se recomienda una dosis de 14 mg una vez al día.
- En el curso del tratamiento, el médico puede adaptar la dosis a su necesidad personal.
- Si usted toma actualmente otra formulación de memantina, consulte al médico como cambiar por TONIBRAL® XR.
- TONIBRAL® XR puede ingerirse con o sin alimentos.
- Las cápsulas de TONIBRAL® XR deben tragarse enteras, y nunca triturarse, dividirse o masticarse.

- A veces las cápsulas de TONIBRAL® XR pueden abrirse y rociarse sobre puré de manzana antes de tragarlas, siempre que el contenido de la cápsula sea consumido en su totalidad; y la dosis no debe ser dividida.
- Consulte con su médico en caso de que tenga dudas sobre el uso de este producto.

Qué hacer si olvida tomar una dosis o toma más de lo indicado:

- Si olvida tomar una dosis de TONIBRAL® XR, no duplique la próxima dosis. Respete el mismo esquema en la dosis siguiente.
- Si olvidó tomar TONIBRAL® XR durante algunos días, no tome la dosis siguiente hasta haber consultado con el médico.
- Si accidentalmente toma más cápsulas de TONIBRAL® XR de las que debe, informe al médico que ha tomado accidentalmente más cápsulas de TONIBRAL® XR de las que debiera. Usted puede requerir atención médica. Algunas personas que han tomado accidentalmente sobredosis de memantina han experimentado mareos, inestabilidad, debilidad, cansancio, confusión junto a otros síntomas.

EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que los demás fármacos, TONIBRAL® XR puede causar efectos indeseables, aunque no todos los pacientes los padecen.

No se alarme ante esta lista de posibles efectos indeseables. Usted puede no experimentarlos.

Los efectos indeseables más comunes en pacientes que tomaron TONIBRAL® XR fueron dolor de cabeza, diarrea y mareos.

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

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® XR.

RECORDATORIO

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

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

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® XR 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® XR 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”

MODO DE CONSERVACIÓN

- No ingiera TONIBRAL® XR después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

- Conservar en su envase original y a temperatura ambiente (menor a 30 °C)
- No ingerir cápsulas de TONIBRAL® XR que estén dañadas o muestren signos de adulteración.
- Mantener TONIBRAL® XR fuera del alcance y la vista de los niños y mascotas.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10,15, 20, 30, 40, 60,100, 500 y 1000 cápsulas de liberación prolongada, siendo las tres últimas de uso hospitalario.

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificados N°



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



ABENIACAR Adelmo Federico
Apoderado
Gador S.A.
30.50098718.5



GRECO Olga Noemi
Directora Técnica
Gador S.A.
30-50098718-5

TONIBRAL® XR

MEMANTINA CLORHIDRATO 7 – 14 – 21 – 28 mg

Cápsulas de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de 7 mg con microgránulos de liberación prolongada contiene:

Memantina Clorhidrato	7 mg
Esferas de azúcar	67,9 mg
Etilcelulosa N 20 -22	6,7 mg
Polivinilpirrolidona K -90	3,5 mg
Talco	1,0 mg
Hidroxipropil metilcelulosa E 5	0,7 mg
Triglicéridos de cadena media	0,7 mg

Cada cápsula de 14 mg con microgránulos de liberación prolongada contiene:

Memantina Clorhidrato	14 mg
Esferas de azúcar	136 mg
Etilcelulosa N 20 -22	13,3 mg
Polivinilpirrolidona K -90	7 mg
Talco	1,9 mg
Hidroxipropil metilcelulosa E 5	1,5 mg
Triglicéridos de cadena media	1,3 mg

Cada cápsula de 21 mg con microgránulos de liberación prolongada contiene:

Memantina Clorhidrato	21 mg
Esferas de azúcar	203,9 mg
Etilcelulosa N 20 -22	20 mg

Polivinilpirrolidona K -90	10,5 mg
Talco	2,9 mg
Hidroxipropil metilcelulosa E 5	2,2 mg
Triglicéridos de cadena media	2,0 mg

Cada cápsula de 28 mg con microgránulos de liberación prolongada contiene:

Memantina Clorhidrato	28 mg
Esferas de azúcar	271,9 mg
Etilcelulosa N 20 -22	26,6 mg
Polivinilpirrolidona K -90	14 mg
Talco	3,9 mg
Hidroxipropil metilcelulosa E 5	2,9 mg
Trigliceridos de cadena media	2,7 mg

ACCION TERAPÉUTICA

Agente antidemencial. Código ATC: N06DX01.

INDICACIONES

TONIBRAL® XR está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de moderada a severa.

ACCION FARMACOLÓGICA

Se considera que la constante activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) del sistema nervioso central por el aminoácido excitatorio glutamato ha contribuido a la sintomatología de la Enfermedad de Alzheimer. La memantina ejerce su efecto terapéutico a través de la acción antagonista no competitiva de los receptores NMDA de afinidad baja a moderada (canal abierto) que se unen preferentemente a los canales de catión operados a través de los receptores NMDA. No hay evidencia de que la memantina prevenga o lentifique la neurodegeneración en pacientes que padecen 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 Ca^{2+} voltaje dependientes, canales de Na^+ ó K^+ . La memantina presentó, asimismo, efectos antagonistas en el receptor 5HT_3 , 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.

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 terminal de 60 a 80 horas aproximadamente. En un estudio en el que se comparó una dosis diaria de 28 mg de memantina de liberación prolongada con dos dosis diarias de 10 mg de memantina, los valores de C_{max} y AUC_{0-24} fueron 48% y 33% mayores en la dosis de liberación prolongada respectivamente.

Absorción y distribución

Posterior a la administración de dosis múltiples de memantina de liberación prolongada, la memantina alcanza su concentración máxima en alrededor de 9 a 12 horas. No hay diferencia en la absorción de memantina de liberación prolongada cuando se ingiere la cápsula entera o cuando se la espolvorea en el puré de manzana.

No hay diferencia en la exposición de memantina, basada en C_{max} o AUC, para memantina de liberación prolongada ya sea que la droga se administre con o sin alimentos. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en las 18 horas posteriores a la administración con alimentos y aproximadamente en las 25 horas posteriores a la administración sin alimentos.

El volumen medio de distribución de la memantina es de 9-11 L/kg y la unión a las proteínas plasmáticas es baja (45%).

Metabolismo y eliminación

La memantina está sometida a un metabolismo hepático parcial. El sistema enzimático microsomal hepático CYP450 no desempeña un rol importante en el metabolismo de la memantina.

La memantina se excreta predominantemente en la orina, inalterada con una vida media de eliminación de 60 a 80 horas aproximadamente. Cerca del 48% de la dosis administrada se excreta inalterada en la orina; el resto se convierte principalmente en tres metabolitos polares que poseen una actividad antagonista mínima de los receptores NMDA: el conjugado N-glucurónico, la 6-hidroxi-memantina y la memantina 1-nitroso-deaminada. Un total de 74% de la dosis administrada es excretada como la suma de la droga madre y el conjugado N-glucurónico. El clearance renal comprende la secreción tubular activa moderada por reabsorción tubular dependiente del pH.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La farmacocinética de la memantina se evaluó analizando la administración de dosis orales únicas de 20 mg de clorhidrato de memantina en 8 sujetos con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina, CLcr >50–80 mL/min), 8 sujetos con insuficiencia renal moderada (CLcr 30–49 mL/min), 7 sujetos con insuficiencia renal severa (CLcr 5–29 mL/min) y en 8 sujetos sanos (CLcr >80 mL/min) que coincidieran tanto como fuera posible en edad, peso y género con los sujetos que padecían insuficiencia renal. El AUC_{0-∞} aumentó 4%, 60% y 115% en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. La vida media de eliminación terminal se incrementó en 18%, 41% y 95% en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con sujetos sanos.

No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. La dosis debería reducirse en pacientes con insuficiencia renal severa. [Ver Posología y Modo de administración].

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de la memantina se evaluó analizando la administración de dosis orales únicas de 20 mg en 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (escala Child-Pugh Clase B, puntos 7-9) y en 8 sujetos cuya edad, género y peso coincidían con los de los sujetos que padecen insuficiencia hepática. No se observó ningún cambio en la exposición de la memantina (basada en C_{max} y AUC) en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con sujetos sanos. Sin embargo, la vida media de eliminación terminal se incrementó en aproximadamente 16% en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con sujetos sanos. No se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. TONIBRAL® XR debería ser administrada con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa, dado que la farmacocinética de la memantina no ha sido evaluada en esa población.

Ancianos

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

Género

Tras la administración de dosis múltiples de 20 mg/día de clorhidrato de memantina, 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis de TONIBRAL® XR es de 28 mg una vez al día. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de TONIBRAL® XR de 7 mg una vez al día. La dosis debería incrementarse en 7 mg por semana hasta alcanzar la dosis de 28 mg una vez al día. El intervalo mínimo

recomendado entre los aumentos de dosis es de una semana; y sólo si la dosis previa ha presentado buena tolerabilidad.

El esquema de ajuste de dosis sugerido es el siguiente:

Semana 1: Administrar una dosis por día de 7 mg.

Semana 2: Administrar una dosis por día de 14 mg.

Semana 3: Administrar una dosis por día de 21 mg.

Semana 4: Administrar una dosis por día de 28 mg.

La dosis máxima recomendada es de 28 mg una vez al día.

TONIBRAL® XR puede administrarse con o sin alimentos. Las cápsulas pueden administrarse intactas, o pueden abrirse y espolvorear su contenido sobre alimentos como puré de manzana para luego tragarlo. Debe consumirse el contenido completo de cada cápsula de TONIBRAL® XR y nunca dividir la dosis.

Salvo cuando se abren y se espolvorean sobre el puré de manzana, según lo descrito anteriormente, las cápsulas de TONIBRAL® XR deberían ingerirse enteras, sin dividir, masticar ni triturar.

Reemplazo de TONIBRAL® Comprimidos por TONIBRAL® XR Cápsulas:

Los pacientes tratados con TONIBRAL® comprimidos pueden cambiarse a TONIBRAL® XR cápsulas según se describe a continuación:

Se recomienda que un paciente bajo un régimen de 10 mg dos veces al día con TONIBRAL® comprimidos cambie a TONIBRAL® XR cápsulas 28 mg una vez al día, al día siguiente de la última dosis de un comprimido de TONIBRAL® 10 mg.

En un paciente con insuficiencia renal severa, bajo un régimen de 5 mg de TONIBRAL® comprimidos dos veces al día se recomienda que cambie por TONIBRAL® XR cápsulas 14 mg una vez al día, al día siguiente de la última dosis de un comprimido de TONIBRAL® 5 mg.

Dosis en Poblaciones Especiales

Insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. TONIBRAL® XR debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal

No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda una dosis objetivo de 14 mg/día en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 5-29 mL/min, basado en la ecuación de Cockcroft-Gault).

CONTRAINDICACIONES

TONIBRAL® XR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de memantina o a cualquier otro excipiente utilizado en la formulación.

ADVERTENCIAS

Afecciones neurológicas

Crisis convulsivas: TONIBRAL® XR no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con trastornos convulsivos.

Condiciones genitourinarias

Las condiciones que aumenten el pH urinario pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina, resultando en un incremento de los niveles plasmáticos de ésta.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Uso con otros antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA): No se ha evaluado sistemáticamente el uso combinado de memantina de liberación prolongada con otros antagonistas del receptor NMDA (amantadina, ketamina y dextometorfano), y su uso debe abordarse con cautela.

Efectos de memantina sobre el metabolismo de otras drogas: Estudios *in vitro* llevados a cabo con sustratos marcadores de las enzimas CYP450 (CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4)

demonstraron una mínima inhibición de estas enzimas por parte de la memantina. Además, estudios *in vitro* indican que a concentraciones que exceden a las asociadas con la eficacia, no inducen las isoenzimas del citocromo P450 CYP1A2, 2C9, 2E1 y 3A4/5. No se esperan interacciones farmacocinéticas con las drogas metabolizadas por estas enzimas.

La administración conjunta de memantina con clorhidrato de donepecilo, un inhibidor reversible de la AChE (Acetilcolinesterasa), no afectó la farmacocinética de ninguno de los compuestos. Memantina no afectó la farmacocinética del bupropion, sustrato del CYP2B6, o su metabolito hidroxibupropion.

Efectos de otras drogas sobre memantina: Debido a que la memantina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que las drogas que son sustratos y/o inhibidores del sistema CYP450 alteren la farmacocinética de la memantina. Bupropion no afecta la farmacocinética de la memantina.

Uso con inhibidores de la Colinesterasa: La co-administración de memantina con clorhidrato de donepecilo, un inhibidor reversible de la AChE, no afecta la farmacocinética de ninguno de los compuestos. En un estudio clínico controlado de 24 semanas en pacientes con Enfermedad de Alzheimer de moderada a severa, el perfil de eventos adversos observados con una combinación de memantina de liberación inmediata y donepecilo resultó similar al de donepecilo solo.

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 catiónico renal, incluyendo hidroclorotiazida (HDTZ), triamtereno (TA), metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina y nicotina, potencialmente podría provocar la alteración de los niveles plasmáticos de ambos agentes. Sin embargo, la co-administración de memantina e HCTZ/TA (hidroclorotiazida/triamtereno) no alteró la biodisponibilidad ni de la memantina ni del triamtereno, y la biodisponibilidad de la hidroclorotiazida disminuyó un 20%. Además, la co-administración de memantina con la combinación hipoglucemiante gliburida y clorhidrato de

metformina, no afectó la farmacocinética de la memantina, ni de metformina ni de gliburida. Igualmente la memantina no modificó los efectos hipoglucemiantes de la combinación hipoglucemiante gliburida y metformina, indicando la ausencia de interacciones farmacodinámicas.

Drogas que alcalinizan la orina: El clearance de memantina se redujo en aproximadamente 80% bajo condiciones de alcalinización de la orina con pH 8. Por eso, las alteraciones del pH de la orina hacia la alcalinidad pueden producir una acumulación de la droga con un posible incremento en los efectos adversos. El pH de la orina se altera con la dieta, fármacos (ej.: inhibidores de la anhidrasa carbónica, el bicarbonato de sodio) y por la condición clínica del paciente (ej: acidosis tubular renal o infecciones severas del tracto urinario). En consecuencia, la memantina debe ser utilizada con precaución bajo estas condiciones.

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

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 hasta 40 mg/kg/día (7 veces la dosis máxima recomendada para humanos [MRHD], en mg/m²). Tampoco se reportó evidencia de carcinogenia en ratas que recibieron dosis orales máximas de 40 mg/kg/día durante 71 semanas seguidas por 20 mg/kg/día (14 y 7 veces la MRHD en mg/m², respectivamente) durante 128 semanas.

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 hámster chino.

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 (6 veces la MRHD en 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.

Embarazo – Categoría B

No existen estudios adecuados y bien controlados con memantina de liberación prolongada en mujeres embarazadas. TONIBRAL[®] XR sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Cuando se administró memantina por vía oral en ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis no resultó teratógeno a las dosis más altas examinadas (18 mg/kg/día en ratas y 30 mg/kg/día en conejas, que resultan 6 y 21 veces, respectivamente, superiores a la dosis máxima humana recomendada [MRHD] en mg/m²).

Se observaron leve toxicidad materna, disminución del peso de las crías y aumento de la incidencia de las vértebras cervicales no osificadas a una dosis oral de 18 mg/kg/día en un estudio en el cual a las ratas se les administró memantina oral comenzando antes del apareamiento y continuando hasta el período postparto. De igual modo, a esta dosis, se observó leve toxicidad materna y disminución en el peso de las crías en un estudio en el cual a las ratas se las trató desde el día 15 de gestación hasta el período postparto. La dosis que no produjo estos efectos fue de 6 mg/kg, lo cual es 2 veces la MRHD en mg/m².

Lactancia

Se desconoce si la memantina es excretada en la leche humana. Dado que muchos fármacos son excretados en la leche humana, se deberá tener precaución al administrar memantina a madres en el período de lactancia.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de la memantina en pacientes pediátricos.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones Adversas que conducen a la interrupción del tratamiento

La reacción adversa más común que llevó a la discontinuación del tratamiento, fue mareos.

Reacciones Adversas más comúnmente observadas

Las reacciones adversas observadas más comúnmente, con una frecuencia de por lo menos el 5%, fueron cefaleas, diarrea y mareos.

Las reacciones adversas observadas con una incidencia $\geq 2\%$ fueron:

Trastornos gastrointestinales: diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos.

Trastornos musculoesqueléticos: dolor lumbar.

Trastornos del Sistema Nervioso Central: cefalea, mareos, somnolencia.

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, depresión, agresión.

Trastornos urinarios: incontinencia urinaria.

Trastornos vasculares: hipotensión, hipertensión.

Generales: aumento de peso, influenza.

Cambios en los signos vitales: No se observaron cambios clínicos importantes en los signos vitales en pacientes tratados con memantina de liberación prolongada, así como tampoco está asociada a cambios ortostáticos.

Laboratorio: No hay cambios clínicamente importantes en los exámenes de laboratorio asociados al tratamiento con memantina de liberación prolongada.

Cambios electrocardiográficos: No se revelaron cambios clínicamente importantes en los parámetros electrocardiográficos asociados con el tratamiento con memantina de liberación prolongada.

Otras reacciones adversas

A continuación se enumeran otras reacciones adversas con menor frecuencia que la descrita anteriormente:

Generales: astenia, fatiga, alteraciones en la marcha, irritabilidad, edema periférico, pirexia.

Cardiovasculares: bradicardia, infarto de miocardio.

Sistema Nervioso Central y Periférico: convulsiones, demencia tipo Alzheimer, síncope, temblor.

Gastrointestinales: incontinencia fecal, náuseas.

Trastornos Hemáticos y Linfáticos: anemia.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: anorexia, deshidratación, disminución del apetito, hiperglucemia.

Trastornos Psiquiátricos: agitación, estado de confusión, delirium, delirio, desorientación, alucinaciones, insomnio, inquietud.

Trastornos Mediastínicos, Torácicos y Respiratorios: tos, disnea.

Infecciones e Infestaciones: bronquitis, nasofaringitis, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo: artralgia, dolor en las extremidades.

Generales: Disminución de peso, caídas.

Reacciones adversas reportadas con memantina de liberación inmediata

Se definieron las siguientes reacciones adversas adicionales a partir de experiencias mundiales previas con el uso de memantina (liberación inmediata). Estas reacciones adversas se seleccionaron para inclusión debido a una combinación de gravedad, frecuencia de reportes o potencial conexión causal con memantina sin haberse enumerado en otra parte del prospecto. No obstante, debido a que algunas de estas reacciones adversas se reportaron voluntariamente por una población de número incierto, no es posible arrojar una estimación confiable de su frecuencia o establecer una relación causal entre su aparición y la administración de memantina. Estos eventos incluyen:

Trastornos del Sistema Linfático y Sanguíneo: agranulocitosis, leucopenia (incluyendo neutropenia), pancitopenia, trombocitopenia, púrpura trombótica trombocitopénica.

Trastornos Cardíacos: fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular (incluyendo bloqueo de segundo y tercer grado), fallo cardíaco, hipotensión ortostática y *torsades de pointes*.

Trastornos Endócrinos: secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

Trastornos gastrointestinales: colitis, pancreatitis.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: malestar, muerte súbita.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis (incluyendo examen de función hepática anormal, hepatitis citolítica y colestásica), fallo hepático.

Infecciones e infestaciones: sepsis.

Investigaciones: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, aumento de la relación normalizada internacional.

Trastornos Nutricionales y Metabólicos: hipoglucemia, hiponatremia.

Trastornos del Sistema Nervioso: convulsiones (incluyendo *grand mal*), accidente cerebrovascular, disquinesia, trastorno extrapiramidal, hipertonía, pérdida de la conciencia, síndrome neuroléptico maligno, parkinsonismo, disquinesia tardía, ataque isquémico transitorio.

Trastornos Psiquiátricos: alucinaciones (tanto visuales como auditivas), inquietud, pensamientos suicidas.

Trastornos Urinarios y Renales: insuficiencia renal aguda (incluyendo examen de función renal anormal), retención urinaria.

Trastornos Cutáneos: rash, síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos Vasculares: embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis venosa profunda.

Se reportaron los siguientes eventos adversos que resultaron temporarios, asociados al tratamiento con memantina, sin haberse descrito en otra sección del prospecto del producto: neumonía por aspiración, fractura ósea, síndrome del túnel carpiano, infarto cerebral, dolor de pecho, coleditiasis, claudicación, disminución de los niveles de conciencia (incluyendo raros reportes de coma), disfagia, encefalopatía, gastritis, reflujo gastroesofágico, hemorragia

intracraneal, hiperglucemia, hiperlipidemia, íleo, impotencia, letargo, mioclonía, taquicardia supraventricular y taquicardia. Sin embargo, no existe nuevamente evidencia de que alguno de estos eventos adversos adicionales sean causados por memantina.

Abuso y dependencia del fármaco

La memantina no es una sustancia controlada. La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA de afinidad baja a moderada, que no produjo ninguna evidencia de conducta adictiva del fármaco o síntomas de abstinencia al suspender la medicación.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los signos y síntomas más frecuentes asociados a la sobredosis con otras formulaciones de memantina en ensayos clínicos y reportes de comercialización a nivel mundial, solos o en combinación con otros fármacos y/o alcohol, incluyen: agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el ECG, aumento de la tensión arterial, letargo, pérdida de la conciencia, psicosis, inquietud, movimientos lentos, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. La sobredosificación más grande conocida a nivel mundial fue con 2 g de memantina administrada conjuntamente con una medicación antidiabética inespecífica. El paciente experimentó coma, diplopía y agitación, pero se recuperó posteriormente.

Un paciente que tomó accidentalmente 112 mg de memantina de liberación prolongada por día durante 31 días, experimentó una elevación en el ácido úrico, un aumento de la fosfatasa alcalina y disminución del recuento plaquetario.

Con la sobredosificación de memantina sola no se reportaron casos fatales. Se reportó un resultado fatal raro al ingerirse memantina como parte de una sobredosificación con múltiples fármacos; en esa instancia, no resultó clara la relación entre memantina y un resultado fatal.

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. La eliminación de la memantina puede incrementarse por acidificación de la orina.

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.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10,15, 20, 30, 40, 60,100, 500 y 1000 cápsulas de liberación prolongada, siendo las tres últimas de uso hospitalario

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente de 25°C. Con excursiones permitidas entre 15°C-30°C

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de S:



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

os N°



ABENIACAR Adelmo Federico
Apoderado
Gador S.A.
30.50098718.5



GRECO Olga Noemi
Directora Técnica
Gador S.A.
30-50098718-5



Gador S.A.

Proyecto de rotulo primario

TONIBRAL XR
MEMANTINA CLORHIDRATO 7 mg
Capsulas de liberación prolongada



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



GRECO Olga Noemi
Directora Tecnica
Gador S.A.
30-50098718-5



ABENIACAR Adelmo Federico
Apoderado
Gador S.A.
30.50098718.5



Gador S.A.

Proyecto de rotulo primario

TONIBRAL XR
MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg
Capsulas de liberación prolongada



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



GRECO Olga Noemi
Directora Técnica
Gador S.A.
30-50098718-5



ABENIACAR Adelmo Federico
Apoderado
Gador S.A.
30.50098718.5



Gador S.A.

Proyecto de rotulo primario

TONIBRAL XR
MEMANTINA CLORHIDRATO 21 mg
Capsulas de liberación prolongada



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



GRECO Olga Noemi
Directora Tecnica
Gador S.A.
30-50098718-5



ABENIACAR Adelmo Federico
Apoderado
Gador S.A.
30.50098718.5



Gador S.A.

Proyecto de rotulo primario

TONIBRAL XR
MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg
Capsulas de liberación prolongada



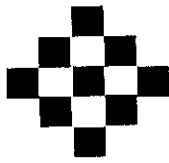
LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



GRECO Olga Noemi
Directora Tecnica
Gador S.A.
30-50098718-5



ABENIACAR Adelmo Federico
Apoderado
Gador S.A.
30.50098718.5



Gador S.A.

Proyecto de rotulo

Industria Argentina

Contenido: 30 cápsulas de liberacion prologada

TONIBRAL XR
MEMANTINA CLORHIDRATO 7 mg
Capsulas de liberación prolongada
VENTA BAJO RECETA

Cada capsula con microgránulos de liberación prolongada contiene:

Memantina Clorhidrato	7 mg
Esferas de azúcar	67,9 mg
Etilcelulosa N 20 -22	6,7 mg
Polivinilpirrolidona K -90	3,5 mg
Talco	1,0 mg
Hidroxipropil metilcelulosa E 5	0,7 mg
Trigliceridos de cadena media	0,7 mg

POSOLOGIA: ver prospecto interno

Lote N°

Vencimiento:

CONSERVACION: Conservar a temperatura

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires

Directora Técnica: Olga N. Greco – Farmacéutica. Especialidad medicinal autorizada por el

Ministerio de Salud. Certificados N°

Nota: igual rotulo llevaran las presentaciones contenidas en los rotulos de 500 y 1000, siendo las tres últimos de uso hospitalario


Firma
5098718.5

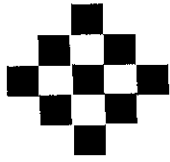
40957, 1000
Rodolfo Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



GRECO Olga Noemi
Directora Técnica
Gador S.A.
30-50098718-5



ABENIACAR Adelmo Federico
Apoderado
Gador S.A.
30.50098718.5



Gador S.A.

Proyecto de rotulo

Industria Argentina

Contenido: 30 cápsulas de liberación prolongada

TONIBRAL XR
MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg
Capsulas de liberación prolongada
VENTA BAJO RECETA

Cada capsula con microgránulos de liberación prolongada contiene:

Memantina Clorhidrato	14 mg
Esferas de azúcar	136 mg
Etilcelulosa N 20 -22	13,3 mg
Polivinilpirrolidona K -90	7 mg
Talco	1,9 mg
Hidroxipropil metilcelulosa E 5	1,5 mg
Triglicéridos de cadena media	1,3 mg

POSOLOGIA: ver prospecto interno

Lote N°

Vencimiento:

CONSERVACION: Conservar a temperatura

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires

Directora Técnica: Olga N. Greco – Farmacéutica. Especialidad medicinal autorizada por el

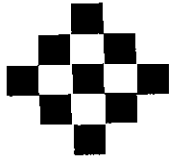
Ministerio de Salud. Certificados N°

Nota: igual rotulo llevaran las presentaciones contenidas en los frascos de 500 y 1000, siendo las tres últimos de uso hospitalario

LOPEZ, Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

GRECO Olga Noemi
Directora Técnica
Gador S.A.
30-50098718-5

ABENIACAR Adelmo Federico
Apoderado
Gador S.A.
30.50098718.5



Gador S.A.

Proyecto de rotulo

Industria Argentina

Contenido: 30 cápsulas de liberación prolongada

TONIBRAL XR
MEMANTINA CLORHIDRATO 21 mg
Capsulas de liberación prolongada
VENTA BAJO RECETA

Cada capsula con microgránulos de liberación prolongada contiene:

Memantina Clorhidrato	21 mg
Esferas de azúcar	203,9 mg
Etilcelulosa N 20 -22	20 mg
Polivinilpirrolidona K -90	10,5 mg
Talco	2,9 mg
Hidroxipropil metilcelulosa E 5	2,2 mg
Triglicéridos de cadena media	2,0 mg

POSOLOGIA: ver prospecto interno

Lote N°

Vencimiento:

CONSERVACION: Conservar a temperatura

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires

Directora Técnica: Olga N. Greco – Farmacéutica. Especialidad medicinal autorizada por el

Ministerio de Salud. Certificados N°

Nota: igual rotulo llevaran las presentaciones contenidas en los números 10, 15, 20, 40, 60, 100, 500 y 1000, siendo las tres últimas de uso hospitalario.


LOPEZ, Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



GRECO Olga Noemi
Directora Técnica
Gador S.A.
30-50098718-5



ABENIACAR Adelmo Federico
Apoderado
Gador S.A.
30.50098718.5

Proyecto de rotulo secundario (estuche)

Industria Argentina
Contenido: 30 cápsulas de liberación prolongada

TONIBRAL XR

MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg

Capsulas de liberación prolongada

VENTA BAJO RECETA

Cada capsula con microgránulos de liberación prolongada contiene:

Memantina Clorhidrato	28	mg
Esferas de azúcar	271,9	mg
Etilcelulosa N 20 -22	26,6	mg
Polivinilpirrolidona K -90	14	mg
Talco	3,9	mg
Hidroxipropil metilcelulosa E 5	2,9	mg
Trigliceridos de cadena media	2,7	mg

POSOLOGIA: ver prospecto interno

Lote N°
Vencimiento:

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente de 25°C . Con excursiones permitidas entre 15°C-30°C

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires
Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificados N°

Nota: igual rotulo llevaran las presentaciones conteniendo 10,15, 20, 40, 60,100
500 y 1000, siendo las tres últimas de uso hospitalario



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



GRECO Olga Noemi
Directora Técnica
Gador S.A.
30-50098718-5



ABENIACAR Adelmo Federico
Apoderado
Gador S.A.
30.50098718.5

11 de junio de 2015

DISPOSICIÓN N° 4437

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57710

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000139-14-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
MEMANTINA CLORHIDRATO 7 mg - CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA	635126
MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg - CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA	635139
MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg - CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA	635142
MEMANTINA CLORHIDRATO 21 mg - CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA	635155

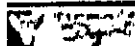
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 1.092

INAL
Estados Unidos 25

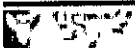
Edificio Central
Av. de Mayo 869



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.



BARLARO Claudia Alicia
Bloquímica
Dirección de Gestión de
Información Técnica
A.N.M.A.T.





Buenos Aires, 05 DE JUNIO DE 2015.-

DISPOSICIÓN N° 4437

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 57710

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GADOR SA

N° de Legajo de la empresa: 6073

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TONIBRAL XR

Nombre Genérico (IFA/s): MEMANTINA CLORHIDRATO

Concentración: 7 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Cáseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 669
(C1084AAD), CABA



Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

MEMANTINA CLORHIDRATO 7 mg

Excipiente (s)

ESFERAS DE AZUCAR 67,9 mg CÁPSULA
ETILCELULOSA 20 6,7 mg CÁPSULA
POLIVINILPIRROLIDONA K 90 3,5 mg CÁPSULA
TALCO 1 mg CÁPSULA
TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA 0,7 mg CÁPSULA
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 5 0,7 mg CÁPSULA

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 10 -15

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO: 10-15-20-30-40-60 CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Presentaciones: 10, 15, 20, 30, 40, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Código ATC: N06DX01

Clasificación farmacológica: OTRAS DROGAS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TONIBRAL® XR está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de moderada a severa.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVOCAP S.A.	7714/11	ING. TORCUATO DI TELLA 936	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	6565/09	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	6565/09	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: TONIBRAL XR

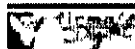
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Nombre Genérico (IFA/s): MEMANTINA CLORHIDRATO

Concentración: 28 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg

Excipiente (s)
ESFERAS DE AZUCAR 271,9 mg CÁPSULA ETILCELULOSA 20 26,6 mg CÁPSULA POLIVINILPIRROLIDONA K 90 14 mg CÁPSULA TALCO 3,9 mg CÁPSULA HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 5 2,9 mg CÁPSULA TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA 2,7 mg CÁPSULA

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 10-15

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO: 10-15-20-30-40-60 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Presentaciones: 10, 15, 20, 30, 40, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

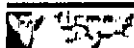
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

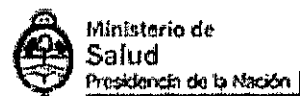
Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N06DX01

Clasificación farmacológica: OTRAS DROGAS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TONIBRAL® XR está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de moderada a severa.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

d) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVOCAP S.A	7714/11	INGENIERO TORCUATO DI TELLA 968	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

e) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	6565/09	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

f) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	6565/09	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: TONIBRAL XR

Nombre Genérico (IFA/s): MEMANTINA CLORHIDRATO

Concentración: 14 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg

Excipiente (s)

ESFERAS DE AZUCAR 136 mg CÁPSULA
 ETILCELULOSA 20 13,3 mg CÁPSULA
 POLIVINILPIRROLIDONA K 90 7 mg CÁPSULA
 TALCO 1,9 mg CÁPSULA
 TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA 1,3 mg CÁPSULA
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 5 1,5 mg CÁPSULA

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 10 - 15

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO: 10-15-20-30-40-60 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Presentaciones: 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

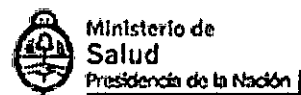
Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA





HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 10, 15, 20, 30, 40, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N06DX01

Clasificación farmacológica: OTRAS DROGAS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TONIBRAL® XR está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de moderada a severa.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

g) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVOCAP S.A.	7714/11	INGENIERO TORCUATO DI TELLA 968	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

h) Acondicionamiento primario:

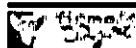
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

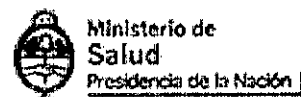
Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Cáseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	6565/09	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

i) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	6565/09	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: TONIBRAL XR

Nombre Genérico (IFA/s): MEMANTINA CLORHIDRATO

Concentración: 21 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
MEMANTINA CLORHIDRATO 21 mg

Excipiente (s)
ESFERAS DE AZUCAR 203,9 mg CÁPSULA ETILCELULOSA 20 20 mg CÁPSULA POLIVINILPIRROLIDONA K 90 10,5 mg CÁPSULA TALCO 2,9 mg CÁPSULA TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA 2 mg CÁPSULA HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 5 2,2 mg CÁPSULA

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 10-15

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO: 10-15-20-30-40-60
CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Presentaciones: 10, 15, 20, 30, 40, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO,
500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N06DX01

Clasificación farmacológica: OTRAS DROGAS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA
NERVIOSO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TONIBRAL® XR está indicado para el tratamiento de la demencia tipo
Alzheimer de moderada a severa.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

j) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

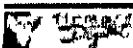
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

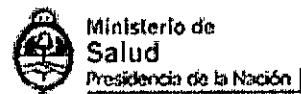
Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVOCAP S.A.	7714/11	INGENIERO TORCUATO DI TELLA 968	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

k) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	6565/09	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

l) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	6565/09	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000139-14-7



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

