



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 4898

BUENOS AIRES, 17 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008996-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A. representante en Argentina de la firma H. LUNDBECK A/S, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada EBIXA / MEMANTINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg - 20 mg; GOTAS ORALES EN SOLUCION 10 mg/ml, aprobada por Certificado N° 55.218.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° **4898**

Que a fojas 118 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada EBIXA / MEMANTINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg - 20 mg; GOTAS ORALES EN SOLUCION 10 mg/ml, aprobada por Certificado N° 55.218 y Disposición N° 2992/09, propiedad de la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A. representante en Argentina de la firma H. LUNDBECK A/S, cuyos textos constan de fojas 41 a 70.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2992/09 los prospectos autorizados por las fojas 41 a 50, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

5

Handwritten signature and initials



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **4898**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.218 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008996-12-9

DISPOSICION Nº

js

4898

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4898**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.218 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A. representante en Argentina de la firma H. LUNDBECK A/S, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: EBIXA / MEMANTINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg - 20 mg; GOTAS ORALES EN SOLUCION 10 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2992/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003078-09-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1287/11.-	Prospectos de fs. 41 a 70, corresponde desglosar de fs. 41 a 50.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A. representante en Argentina de la firma H. LUNDBECK A/S, Titular del Certificado de Autorización N° 55.218 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días...**1.7. AGO. 2012**..del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-008996-12-9

DISPOSICIÓN N°

4898

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

EBIXA®

MEMANTINA Clorhidrato

10 mg Comprimidos Recubiertos

20 mg Comprimidos Recubiertos

10 mg / ml Gotas Orales en Solución

Elaborado en Alemania

COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de EBIXA® 10 mg contiene:

Clorhidrato de Memantina 10 mg (equivalente a 8,31 mg de Memantina); Excipientes: Celulosa Microcristalina 131,750 mg, Croscarmelosa de Sodio 6,750 mg, Sílice Coloidal Anhidro 0,750 mg, Estearato de Magnesio 0,750 mg, Recubrimiento: Hipromelosa 3,750 mg, Dióxido de Titanio E171 1,800 mg, Macrogol 400 0,375 mg, Óxido de Hierro Amarillo E172 0,075 mg.

Cada comprimido de EBIXA® 20 mg contiene:

Clorhidrato de Memantina 20 mg (equivalente a 16,62 mg de Memantina); Excipientes: Celulosa Microcristalina 263,50 mg, Croscarmelosa de Sodio 13,50 mg, Sílice Coloidal anhidro 1,50 mg, Estearato de Magnesio 1,50 mg; Recubrimiento: Hipromelosa 7,50 mg, Dioxido de Titanio E171 3,3984 mg, Macrogol 400 0,750 mg, Óxido de Hierro Rojo E172 0,2004 mg, Óxido de Hierro Amarillo E172 0,1512 mg.

Cada mililitro (20 gotas) de solución de EBIXA 10 mg/ml contiene:

Clorhidrato de Memantina 10 mg (equivalente a 8,31 mg de Memantina); Excipientes: Sorbitol 100 mg, Sorbato de Potasio 2 mg, Agua Purificada 888 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor No Competitivo del Receptor N-metil-D-Aspartato (NMDA). Anti-demencia (Código ATC: N06DX01)

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento sintomático de los trastornos cognitivos en pacientes con demencia tipo Alzheimer de estadio moderado a severo.

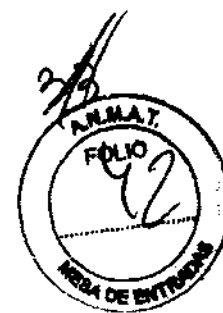
PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Mecanismo de Acción y Propiedades Farmacodinámicas

Existe cada vez una más clara evidencia de que el mal funcionamiento de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular en los receptores NMDA, contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la enfermedad hacia demencia neurodegenerativa. La constante activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) del sistema nervioso central por el aminoácido excitatorio glutamato ha sido considerado contribuir a la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer.

Memantina es un antagonista de los receptores NMDA no competitivo, de afinidad moderada y voltaje dependiente. Bloquea los efectos de los niveles tóxicos de glutamato, elevados patológicamente, que pueden ocasionar disfunción neuronal.

Marceta E. Rosentfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. F. 10741



Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente del 100%. La t_{max} está entre 3 y 8 horas. No hay indicios sobre la influencia de alimentos en la absorción de Memantina.

Linealidad: Los estudios en voluntarios han demostrado una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis de 10 a 40 mg.

Distribución: Las dosis diarias de 20 mg producen concentraciones plasmáticas constantes de Memantina que oscilan entre 70 y 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol) con importantes variaciones inter-individuales. Cuando se administraron dosis diarias de 5 a 30 mg, se obtuvo un índice medio LCR/suero de 0,52. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 L/Kg (9-11 L/Kg). Alrededor del 45% de Memantina se encuentra unida a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación: En el hombre, aproximadamente el 80% del material circulante relacionado con Memantina está presente como compuesto original. Los principales metabolitos en humanos son N-3,5-dimetil-gludantano, la mezcla isómera de 4- y 6-hidroxi-memantina y 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Estos metabolitos muestran mínima actividad antagonista NMDA. No se ha detectado in vitro un rol significativo en el metabolismo catalizado por la citocromo P 450.

En un estudio con 14 C-memantina administrado vía oral, se recuperó una media del 84% de la dosis dentro de los 20 días, excretándose más del 99% por vía renal.

Eliminación: Memantina se elimina de manera mono-exponencial con un $t_{1/2}$ terminal de 60 a 100 horas. En voluntarios con función renal normal, el clearance total (Cl_{tot}) asciende a 170 ml/min/1,73 m^2 y parte del clearance total renal se logra por secreción tubular.

La función renal también incluye la reabsorción tubular, probablemente mediada por proteínas transportadoras de cationes. El índice de eliminación renal de Memantina bajo condiciones de orina alcalina puede reducirse en un factor entre 7 y 9 (véase Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo). La alcalinización de la orina se puede producir por cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de dieta carnívora a dieta vegetariana, o por una ingesta masiva de reguladores gástricos alcalinizantes.

Relación farmacocinética/farmacodinámica: A una dosis de memantina de 20 mg al día los niveles en LCR concuerdan con el valor k_i (k_i = constante de inhibición) de memantina, que es de 0,5 μ mol en la corteza frontal humana.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

EBIXA® debe administrarse una vez al día, siempre a la misma hora. Los comprimidos recubiertos / gotas orales pueden tomarse junto con o sin alimentos.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos cognitivos en pacientes con demencia tipo Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados (por ejemplo DSM IV o NINDS-ADRDA). Se recomienda iniciar la terapia sólo cuando un cuidador o familiar este disponible para monitorear regularmente la administración del fármaco en forma correcta. 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 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

Marcos E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M.P. N° 0741



memantina se debe considerar cuando ya no se evidencie su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

Adultos: Se requiere de un ajuste de la dosis.

La dosis máxima diaria es de 20 mg al día. Para reducir el riesgo de sufrir efectos indeseados, la dosis de mantenimiento se alcanza incrementando la dosis 5 mg cada semana durante las primeras 4 semanas de la siguiente manera. Para realizar este ajuste de dosis existen comprimidos con diferentes dosis (comprimidos conteniendo 10 mg y 20 mg de Memantina Clorhidrato).

Semana 1 (día 1-7):

El tratamiento se inicia con 5 mg por día (la mitad de un comprimido de 10 mg o 10 gotas) durante la primera semana.

Semana 2 (día 8-14):

En la segunda semana de tratamiento se debe tomar 10 mg por día (un comprimido de 10 mg o 20 gotas).

Semana 3 (día 15-21):

En la tercera semana de tratamiento se debe tomar 15 mg por día (un comprimido y medio de 10 mg o 30 gotas).

A partir de la Semana 4:

El paciente debe tomar 20 mg por día (40 gotas).

Dosis de Mantenimiento: La dosis recomendada de mantenimiento es de 20 mg por día.

Ancianos: Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años de edad es de 20 mg (40 gotas) por día, tal como se describió anteriormente.

Niños y adolescentes menores de 18 años: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Memantina en niños y adolescentes, por lo cual no debe utilizarse en menores de 18 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con función renal normal a débilmente afectada (niveles de creatinina sérica de 50 – 80 ml/min), no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30- 49 ml/min), la dosis diaria se debe reducir a 10 mg por día. Si se tolera bien después de por lo 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 grave (clearance de creatinina de 5-29 ml/min.) la dosis diaria debe ser de 10 mg al día.

Pacientes con 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 grave. No se recomienda la administración de Ebixa a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 10741



CONTRAINDICACIONES

Memantina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Estados graves de confusión mental e insuficiencia hepática severa. Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Información para pacientes y cuidadores: el cuidador debe ser instruido acerca de la administración recomendada y del ajuste de dosis (intervalo mínimo de una semana entre cada incremento de dosis).

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

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

Condiciones Genito-Urinarias: Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario (véase Propiedades Farmacocinéticas "Eliminación") requieren de un control riguroso del paciente, pues la eliminación urinaria de la Memantina podría hallarse disminuida, resultando en un incremento plasmático del fármaco. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de dieta carnívora a dieta vegetariana, o una ingesta masiva de reguladores gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH urinario puede estar elevado en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

Co-Administración con antagonistas NMDA: Se debe evitar la administración concomitante de 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 las relacionadas con el sistema nervioso central [SNC]) pueden ser más frecuentes o más intensas (ver Interacción Con Otros Medicamentos Y Otras Formas De Interacción).

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Hepática: ver Posología y Modo De Administración.

Insuficiencia Renal: ver Posología y Modo De Administración.

Trastornos Cardio-Vasculares: En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardiaca congestiva (NYHA III-IV) e hipertensión no controlada. Debido a esto, solo se dispone de datos limitados y se debe supervisar atentamente a los pacientes con estas características.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Desordenes de la Fertilidad: La Memantina no evidenció potencial genotóxico cuando se evaluó en ensayos de mutación reversa in vitro en *S. typhimurium* o *E. coli*; en ensayos de aberración cromosómica in vitro en linfocitos humanos y en ensayos de citogenética in vivo realizado en ratas y ratones.

Marcela E. Rosenthal
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 10741



No se observó daños en la fertilidad y reproducción cuando fue administrado oralmente en ratas en dosis de hasta 18 mg/Kg/día.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre la administración de Memantina durante el embarazo. Estudios con animales indican un riesgo potencial de disminución del crecimiento intrauterino a niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición en humanos. El riesgo potencial para humanos es desconocido. Memantina está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si Memantina se excreta a través de la leche materna pero, teniendo en cuenta la lipofilia del principio activo, es probable que así sea. La administración de Memantina está contraindicada durante la lactancia. Si el médico considera necesaria la administración de la Memantina, se deberá suspender la lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

La enfermedad de Alzheimer afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Además, EBIXA® presenta una influencia de leve a moderada sobre la capacidad de conducción y de utilizar maquinarias, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios que, hasta no observar el efecto del fármaco, no deberán conducir un vehículo o manejar maquinarias.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de la Memantina, pueden producirse las siguientes interacciones:

- El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar por el tratamiento concomitante con antagonistas de NMDA como la Memantina. Los efectos de los barbitúricos, de los neurolépticos y antipsicóticos pueden verse reducidos. 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.
- Antagonistas de la N-Metil-D-Aspartato (NMDA): Se debe evitar el uso concomitante de Memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas de NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano. (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo). Existe también un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.
- Los efectos de las drogas antimuscarínicas pueden verse potenciadas cuando son co-administradas con Memantina.
- Los efectos de la Selegilina pueden verse aumentados cuando es co-administrado con Memantina.

Marcela E. Rosentata
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N.° 10741



- Drogas eliminadas por mecanismos de la vía renal: Puesto que la Memantina es parcialmente eliminada a través de la secreción tubular, la co-administración de drogas que utilizan el mismo sistema catiónico renal, incluyendo la cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, podrían potencialmente alterar los niveles plasmáticos de estos fármacos.
- Cuando se co-administra memantina junto con hidroclorotiazida (HCT) o con cualquier combinación con HCT existe la posibilidad de que se produzca una disminución en los niveles séricos de la HCT.
- Siendo que la unión a proteínas plasmáticas de la Memantina es baja (45 %), es improbable que exista interacción con drogas que están altamente unidas a las proteínas plasmáticas, tal como la digoxina.
- 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.
- En estudios farmacocinéticos (FC) a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sanos, no se han observado interacciones relevantes principio activo-principio activo entre memantina y gliburida/metformina o donepezilo.
En un ensayo clínico realizado en sujetos jóvenes sanos, no se han observado efectos relevantes de memantina sobre la farmacocinética de la galantamina.
- Memantina no inhibió las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4, la monooxigenasa flavínica, la epóxido hidrolasa ni la sulfación in vitro (véase también Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

EFFECTOS ADVERSOS

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con EBIXA® y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con EBIXA® no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderados en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de EBIXA® respecto al grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), dolor de cabeza (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4.1% frente a 2.8%).

Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla proceden de los ensayos clínicos realizados con EBIXA® y de la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos usando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del Sistema Inmune	Frecuentes	Hipersensibilidad al fármaco
-------------------------------	------------	------------------------------

Marcela E. Rosentfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N. 10741



Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Vértigo
	Frecuentes	Trastorno del equilibrio
	Poco frecuentes	Alteración de la marcha
	Muy raras	Convulsiones
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
	Poco frecuentes	Vómitos
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis ²
Trastornos hepato-biliares	Frecuentes	Función hepática elevada
	Poco frecuentes	Hepatitis
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos respiratorio, torácico y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
	Poco frecuentes	Trombosis venosa/tromboembolismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Fatiga
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Somnolencia
	Poco frecuentes	Confusión
	Poco frecuentes	Alucinaciones ¹
	Frecuencia no conocida	Reacciones psicóticas ²

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. En la experiencia post-comercialización, se ha notificado la aparición de éstos acontecimientos en pacientes tratados con EBIXA®.

SOBREDOSIS

Solo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización.

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).

En el caso más extremo de sobredosis, el paciente sobrevivió a la ingesta oral de un total de 2000 mg de memantina con efectos a nivel del sistema nervioso central (coma durante 10 días, y posterior diplopía y agitación). El paciente recibió tratamiento sintomático y plasmaféresis, recuperándose sin secuelas permanentes.

Marcela E. Rosentfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Dirección Técnica
M.P. N° 10741



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.

Tratamiento: En caso de sobredosis, 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, 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..

En Argentina:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento. Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento se lo han recetado a Usted personalmente sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas. Puede perjudicarles, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

Antes De Tomar EBIXA:

Antes de tomar EBIXA es importante que lea las siguientes secciones y comente con su médico cualquier pregunta que le pueda surgir. Su cuidador puede asistirle con cualquier detalle que desee comentar.

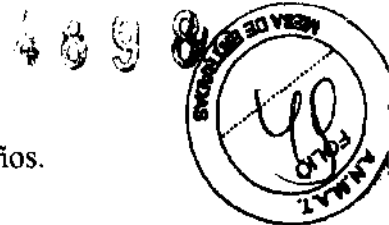
Tenga especial cuidado con EBIXA:

Informe a su médico si tiene antecedentes de crisis epilépticas (ataques convulsivos); si ha sufrido recientemente un infarto de miocardio (ataque al corazón), si sufre enfermedad cardíaca congestiva o si tiene la presión arterial elevada sin supervisión médica.

Si padece insuficiencia renal (problemas en los riñones), su médico debe controlar atentamente la función renal y si es necesario, adaptar las dosis de memantina.

Se debe evitar el uso de memantina junto con otros medicamentos como amantadina (para el tratamiento del Parkinson), ketamina (fármaco generalmente usado para inducir la anestesia), dextrometorfano (fármaco para tratar la tos) y otros antagonistas del NMDA.

Marcela E. Rosentold
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 0741



No se recomienda el uso de Ebixa en niños y adolescentes menores de 18 años.

Toma de EBIXA con los alimentos y bebidas:

Debe informar a su médico si recientemente ha cambiado o tiene la intención de cambiar su dieta de manera drástica (por ejemplo de dieta normal a dieta vegetariana estricta) o afecciones renales, ya que su médico puede tener que ajustar la dosis del medicamento.

EBIXA® debe administrarse una vez al día, siempre a la misma hora. Los comprimidos recubiertos / gotas orales pueden tomarse junto con o sin alimentos.

Conducción y uso de maquinarias:

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir y usar maquinarias con seguridad. Asimismo, EBIXA puede alterar su capacidad de reacción.

Toma de otros medicamentos:

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si ingresa en un hospital, hágale saber a su médico que está tomando EBIXA.

Como Tomar EBIXA:

Siempre tome EBIXA tal como su médico se lo ha indicado. Para obtener el beneficio de su medicamento debe tomarlo regularmente todos los días. Debe consultar a su médico si tiene alguna duda.

Si olvida tomar EBIXA:

Si se da cuenta que olvidó tomar su dosis de EBIXA, espere y tome la próxima dosis a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar la dosis que olvidó.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

EBIXA (Clorhidrato de Memantina) 10 mg - 20 mg Comprimidos Recubiertos: No se requieren condiciones especiales de conservación.

EBIXA® (Clorhidrato de Memantina) 10 mg/ml Gotas Orales: Conservar en su envase original a temperatura ambiente por debajo de 30°C. No utilizar una vez superada la fecha de vencimiento que figura en el envase. Una vez abierto, el contenido del frasco debe ser utilizado dentro de los 3 meses.

PRESENTACION

EBIXA® (Clorhidrato de Memantina) 10 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 14, 28, 30, 50, 56 comprimidos y los envases para uso exclusivo hospitalario conteniendo 100 y 112 comprimidos.

EBIXA® (Clorhidrato de Memantina) 20 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 14, 28, 42, 49, 56 comprimidos y los envases para uso exclusivo hospitalario conteniendo 100 y 112 comprimidos.

EBIXA® (Clorhidrato de Memantina) 10 mg / ml Gotas orales en solución se presenta en envases conteniendo un frasco cuentagotas de vidrio color ámbar conteniendo 20, 50 y 100 ml de solución.

Al igual que otros medicamentos mantener fuera del alcance de los niños.

Marceta E. Rosentfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Dirección Técnica
M. P. N° 10741



Elaborado por Rottendorf Pharma GmbH, Ostfelder Strasse 51-61, D-59320
Ennigerloch, Alemania.

EBIXA® (Clorhidrato de Memantina) 10 mg/ml Gotas Orales es elaborado por Merz
Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse 100-104, D-60318 Frankfurt Main,
Alemania.

Distribuido por H. Lundbeck A/S (bajo licencia Merz Pharmaceuticals GmbH), Ottiliavej
9, 2500 Valby, Copenhague, Dinamarca.

Importado y comercializado en Argentina por: Lundbeck Argentina S.A., Heredia 553
(CI427CNF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Marcela E. Rosenfeld, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55218.

Venta Bajo Receta.

Este prospecto ha sido aprobado el (versión 6).

Marceta E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 10741