

DISPOSICIÓN N° 9620



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ADSMAT

BUENOS AIRES, 25 DE AGOSTO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000296-15-4 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° 9620



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

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 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 9620



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 DUO y nombre/s genérico/s DONEPEZILO CLORHIDRATO - 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 / 0 - 26/07/2016 15:06:54, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 26/07/2016 15:06:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 14/09/2015 15:05:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 14/09/2015 15:05:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 26/07/2016 15:06:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 26/07/2016 15:06:54 .

ARTÍCULO 3º.- 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 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular

DISPOSICIÓN N° 9620



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ASPMAT

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. Inscríbese 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.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000296-15-4



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TONIBRAL® XR DUO
MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg / DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg
MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg / DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg

Capsulas con microgránulos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

CÓMPOSICIÓN

Cada cápsula de **Tonibral® XR Duo 14/10** con microgránulos de liberación prolongada contiene:

Memantina clorhidrato.....14 mg

Donepezilo clorhidrato.....10 mg

Excipientes:

| | |
|---------------------------------|------------|
| Esferas de azúcar | 180,1 mg |
| Polivinilpirrolidona K 90 | 7 mg |
| Etilcelulosa 20 | 3,4 mg |
| Talco | 3,9 mg |
| Hidroxipropil metilcelulosa E 5 | 1,6 mg |
| Miglyol 812 | 0,4 mg |
| Hidroxipropilcelulosa | 10 mg |
| Gelatina | 59,7872 mg |
| Dióxido de Titanio | 1,0949 mg |
| Colorante Amarillo Tartrazina | 0,1142 mg |
| Colorante Azul F&D N° 1 | 0,0174 mg |
| Colorante rojo allura F&D N°40 | 0,0083 mg |

Cada cápsula de **Tonibral® XR Duo 28/10** con microgránulos de liberación prolongada contiene:

Memantina clorhidrato..... 28 mg
Donepezilo clorhidrato..... 10 mg

Excipientes:

| | |
|---------------------------------|------------|
| Esferas de azúcar | 282,3 mg |
| Polivinilpirrolidona K 9 | 14 mg |
| Etilcelulosa 20 | 6,8 mg |
| Talco | 5,7 mg |
| Hidroxipropil metilcelulosa E 5 | 3,2 mg |
| Miglyol 812 | 0,8 mg |
| Hidroxipropilcelulosa | 10 mg |
| Gelatina | 75,2719 mg |
| Dioxido de Titanio | 0,5148 mg |
| Colorante Rojo F&D N° 3 | 0,0701 mg |
| Colorante azul brillante | 0,1392 mg |

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

¿Qué es **TONIBRAL® XR DUO**?

TONIBRAL® XR DUO es un medicamento utilizado para tratar la Enfermedad de Alzheimer moderada a severa. **TONIBRAL® XR DUO** contiene 2 medicamentos: clorhidrato de memantina, un antagonista del receptor NMDA, y clorhidrato de donepezilo, un inhibidor de

la acetilcolinesterasa. TONIBRAL® XR DUO está dirigido a personas que pueden ingerir ciertas dosis de clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepecilo.

Se desconoce si el uso de TONIBRAL® XR DUO en niños es seguro y eficaz.

ANTES DE USAR TONIBRAL® XR DUO

Antes de comenzar con TONIBRAL® XR DUO, cuénteles a su médico todo sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted:

- tiene problemas cardíacos, incluidos latidos irregulares, lentos o rápidos
- tiene asma o problemas pulmonares
- tiene convulsiones (sacudidas rápidas del cuerpo y sin control)
- tiene úlceras estomacales
- tiene problemas de vejiga o de riñón
- tiene problemas en el hígado
- tiene programados procedimientos quirúrgicos (cirugías), dentales o de otra especialidad médica en los que pueda utilizarse anestesia
- sufre otras afecciones
- está embarazada o proyecta quedar embarazada. Se desconoce si TONIBRAL® XR DUO puede perjudicar al feto.
- está amamantando o proyecta amamantar (dar el pecho a su bebé). Se desconoce si TONIBRAL® XR DUO pasa a la leche materna. Hable con su médico y averigüe cuál es la mejor manera de alimentar a su bebé si toma TONIBRAL® XR DUO.

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 o a base de hierbas. Los medicamentos pueden tener interacciones entre sí, que pueden causar efectos adversos serios.

Conozca los medicamentos que usted toma. Lleve un listado de ellos para mostrárselo a su médico cuando le indiquen uno nuevo.

No tome TONIBRAL® XR DUO si usted:

- es alérgico al clorhidrato de memantina, al clorhidrato de donepecilo, a medicamentos que contienen piperidinas o a alguno de los componentes de TONIBRAL® XR DUO. Lea la lista completa de componentes de TONIBRAL® XR DUO que figura en este prospecto.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

¿Cómo debo tomar TONIBRAL® XR DUO?

- Tome TONIBRAL® XR DUO exactamente de la manera que su médico le haya explicado.
- No altere la dosis ni deje de tomar TONIBRAL® XR DUO sin hablar con su médico.
- Tome TONIBRAL® XR DUO por vía oral 1 vez todas las noches antes de ir a dormir.
- Tome TONIBRAL® XR DUO con o sin alimentos.
- Las cápsulas de TONIBRAL® XR DUO se pueden abrir y verter el contenido sobre puré de manzana antes de tragar. Vierta todo el medicamento que contenga la cápsula sobre el puré de manzana. **No** divida la dosis.
- Si usted no abre las cápsulas de TONIBRAL® XR DUO para verter el contenido sobre puré de manzana, las cápsulas de TONIBRAL® XR DUO se deben tragar enteras. **No** parta, mastique ni triture las cápsulas de TONIBRAL® XR DUO.

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

- Si saltea una dosis, tome TONIBRAL® XR DUO cuando le toque tomar la siguiente dosis. **No** tome 2 dosis de TONIBRAL® XR DUO al mismo tiempo.
- **No** use ninguna cápsula de TONIBRAL® XR DUO que esté dañada o muestre signos de alteración.
- Si toma más cápsulas de TONIBRAL® XR DUO de las que debiera, llame a su médico o a un Centro de control de intoxicaciones, o concorra de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano, ya que puede requerir atención médica.

Los teléfonos de los centros de control de intoxicaciones son:

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

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

EFFECTOS INDESEABLES

¿Cuáles son los posibles efectos indeseables o secundarios de TONIBRAL® XR DUO?

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

TONIBRAL® XR DUO puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- **problemas musculares si necesita anestesia**
- **latido cardíaco lento y desmayos.** Esto sucede con más frecuencia en personas con

problemas cardíacos. Llame al médico de inmediato si el paciente se desmaya al tomar TONIBRAL® XR DUO.

- **aumento de la acidez estomacal.** Esto eleva las probabilidades de úlcera y sangrado, en especial al tomar TONIBRAL® XR DUO. El riesgo es mayor para los pacientes que tuvieron úlceras o que toman aspirina u otros AINE.
- **náuseas y vómitos**
- **dificultad para orinar**
- **convulsiones**
- **empeoramiento de problemas pulmonares** en personas con asma u otra enfermedad pulmonar.

Los efectos secundarios más frecuentes del clorhidrato de memantina son:

- cefalea
- diarrea
- mareos

Los efectos secundarios más frecuentes del donepecilo son:

- diarrea
- falta de apetito (anorexia)
- hematomas (moretones)

Dígale a su médico si presenta algún efecto secundario que le moleste o que persista.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TONIBRAL® XR DUO. Si necesita más información, pregúntele a su médico.

"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"

RECORDATORIO

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

MODO DE CONSERVACIÓN

- Conserve TONIBRAL® XR DUO a temperatura entre 15°C a 30°C.
- Las cápsulas deben conservarse en su recipiente original.
- No ingiera después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIONES

TONIBRAL® XR DUO, se presenta en envases conteniendo 30, 60, 90, 500 y 1000 cápsulas con microgránulos de liberación prolongada, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C.

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

CHIALE Carlos Alberto
IOSL 20120911113

GADOR S.A. Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A., Tel.: 4858-90

Directora Técnica: Olga N. Greco – Farmacéutica.

Los microgránulos son elaborados en Torcuato Di Tella 936/968, Piñeyro, Pcia. Bs. As.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

ha de última revisión: / /


Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973

PROYECTO DE PROSPECTO

TONIBRAL® XR DUO
MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg / DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg
MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg / DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg

Capsulas con microgránulos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de Tonibral® XR Duo 14/10 con microgránulos de liberación prolongada contiene:

Memantina clorhidrato.....14 mg

Donepezilo clorhidrato.....10 mg

Excipientes:

| | |
|---------------------------------|------------|
| Esferas de azúcar | 180,1 mg |
| Polivinilpirrolidona K 90 | 7 mg |
| Etilcelulosa 20 | 3,4 mg |
| Talco | 3,9 mg |
| Hidroxipropil metilcelulosa E 5 | 1,6 mg |
| Miglyol 812 | 0,4 mg |
| Hidroxipropilcelulosa | 10 mg |
| Gelatina | 59,7872 mg |
| Dióxido de Titanio | 1,0949 mg |
| Colorante Amarillo Tartrazina | 0,1142 mg |
| Colorante Azul F&D N° 1 | 0,0174 mg |
| Colorante rojo allura F&D N°40 | 0,0083 mg |

Cada cápsula de Tonibral® XR Duo 28/10 con microgránulos de liberación prolongada contiene:

Memantina clorhidrato..... 28 mg

Donepezilo clorhidrato..... 10 mg

Excipientes:

| | |
|---------------------------------|------------|
| Esferas de azúcar | 282,3 mg |
| Polivinilpirrolidona K 9 | 14 mg |
| Etilcelulosa 20 | 6,8 mg |
| Talco | 5,7 mg |
| Hidroxipropil metilcelulosa E 5 | 3,2 mg |
| Miglyol 812 | 0,8 mg |
| Hidroxipropilcelulosa | 10 mg |
| Gelatina | 75,2719 mg |
| Dioxido de Titanio | 0,5148 mg |
| Colorante Rojo F&D N° 3 | 0,0701 mg |
| Colorante azul brillante | 0,1392 mg |

ACCION TERAPÉUTICA

Agente antidemencial. Código ATC: N06DX01- N06DA02

INDICACIONES

TONIBRAL® XR DUO está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a severa, en pacientes estabilizados con:

- clorhidrato de memantina (10 mg dos veces al día o 28 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepecilo, 10 mg.
- clorhidrato de memantina (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepecilo, 10 mg (en pacientes con insuficiencia renal grave).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Las cápsulas de TONIBRAL® XR DUO contienen dos fármacos aprobados: clorhidrato de memantina de liberación prolongada y clorhidrato de donepecilo. Cada uno de estos fármacos posee un mecanismo diferente en la enfermedad de Alzheimer.

Memantina

Se plantea la hipótesis de que la activación constante de los receptores NMDA del sistema nervioso central por parte del aminoácido excitador glutamato contribuye a la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer. Se postula que la memantina ejerce su efecto terapéutico a través de su acción como antagonista no competitivo del receptor NMDA (canal abierto) con afinidad entre baja y moderada, que se une de manera preferencial a los canales de cationes operados por el receptor NMDA. No existen pruebas de que la memantina impida o retarde la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Donepecilo

Las teorías actuales sobre la patogénesis de los signos y síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer atribuyen algunos de ellos a una deficiencia de neurotransmisión colinérgica. Se argumenta que el donepecilo ejerce su acción terapéutica aumentando la

función colinérgica. Esto se logra aumentando la concentración de acetilcolina en el sistema nervioso central mediante la inhibición reversible de su hidrólisis por parte de la acetilcolinesterasa. No existen pruebas que avalen que el donepecilo impide o retarde la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

FARMACOCINÉTICA

La combinación de clorhidrato de memantina de liberación prolongada y clorhidrato de donepecilo resultó bioequivalente a la administración conjunta de clorhidrato de memantina de liberación prolongada y clorhidrato de donepecilo.

La exposición (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) de memantina y de donepecilo posterior a la administración de la combinación tanto en ayunas como con alimentos fue similar. Además, la exposición de memantina y donepecilo posterior a la administración de la combinación —como cápsula entera o con el contenido de la cápsula vertido sobre puré de manzana— fue similar en sujetos sanos.

Clorhidrato de memantina

La memantina es bien absorbida luego de la administración oral y presenta una farmacocinética lineal a dosis terapéuticas. Se excreta predominantemente en la orina, inalterada, y posee una vida media de eliminación terminal comprendida entre 60 y 80 horas. En un estudio en el que se comparó la dosis de 28 mg de clorhidrato de memantina de liberación prolongada administrada una vez al día con la dosis de 10 mg de clorhidrato de memantina dos veces al día, los valores $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-24} fueron 48 % y 33 % más altos para el régimen de administración de clorhidrato de memantina de liberación prolongada, respectivamente.

Absorción

Luego de la múltiple administración de dosis de clorhidrato de memantina de liberación

prolongada, el pico de concentración de memantina se produce entre 9 y 12 horas posteriores a la dosis. No se observan diferencias en la absorción del clorhidrato de memantina de liberación prolongada cuando se ingiere la cápsula entera o cuando se vierte el contenido sobre puré de manzana.

Luego de la administración de una dosis única, no se observan diferencias en la exposición de la memantina, sobre la base de los valores $C_{m\acute{a}x}$ o AUC, para el clorhidrato de memantina de liberación prolongada cuando el producto se administra con alimentos o con el estómago vacío. Sin embargo, se alcanzan picos de concentración unas 18 horas después de haber ingerido el fármaco con alimentos, en comparación con aproximadamente 25 horas posteriores a la administración con el estómago vacío.

Distribución

La media del volumen de distribución de la memantina varía entre 9 y 11 L/kg y la unión a las proteínas plasmáticas es baja (45 %).

Metabolismo

La memantina sufre metabolismo hepático parcial. El sistema enzimático microsomal hepático CYP450 no desempeña un papel significativo en el metabolismo de la memantina.

Eliminación

La memantina se excreta predominantemente en la orina, inalterada, y posee una vida media de eliminación terminal de 60 a 80 horas. Alrededor del 48 % del fármaco administrado se excreta inalterado 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 del 74 % de la dosis administrada se excreta como la suma de la droga madre y el conjugado N-glucurónico. La depuración renal comprende secreción tubular activa moderada por reabsorción tubular dependiente del pH.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de la memantina luego de la administración oral de una dosis única de 20 mg de clorhidrato de memantina en 8 sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de la creatinina, CL_{cr} , > 50 – 80 mL/min), 8 sujetos con insuficiencia renal moderada (CL_{cr} 30 – 49 mL/min), 7 sujetos con insuficiencia renal grave (CL_{cr} 5 – 29 mL/min) y 8 sujetos sanos (CL_{cr} > 80 mL/min) agrupados en la forma más pareja posible por edad, peso y sexo con los sujetos con insuficiencia renal. La media de la $AUC_{0-\infty}$ aumentó en un 4 %, 60 % y 115 % en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. La vida media de eliminación terminal aumentó en un 18 %, 41 % y 95 % en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos [ver *Posología y forma de administración y Uso en poblaciones específicas*].

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de la memantina luego de la administración oral de dosis únicas de 20 mg en 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntaje 7-9 de la clase B de la escala Child-Pugh) y en 8 sujetos de la misma edad, sexo y peso que los sujetos con insuficiencia hepática. No se observaron cambios en la exposición de la memantina (calculado en base a $C_{m\acute{a}x}$ y AUC) en sujetos con insuficiencia hepática moderada, en

comparación con los sujetos sanos. Sin embargo, la vida media de eliminación terminal aumentó en un 16 % en sujetos con insuficiencia hepática moderada, respecto de los sujetos sanos. No se ha evaluado la farmacocinética de la memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sexo

Tras recibir múltiples dosis de clorhidrato de memantina de 20 mg por día, las mujeres presentaron una exposición aproximadamente 45 % mayor que los hombres, pero no se observaron diferencias en la exposición cuando se tuvo en cuenta el peso corporal.

Ancianos

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

Interacciones farmacológicas

Uso con inhibidores de la colinesterasa

La administración conjunta de memantina y clorhidrato de donepecilo, inhibidor de la enzima AChE, no afectó la farmacocinética de ninguno de los dos compuestos. Asimismo, la memantina no afectó la inhibición de AChE por parte del donepecilo. En un estudio clínico controlado de 24 semanas de duración en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave, el perfil de eventos adversos que se observó con una combinación de memantina de liberación inmediata y donepecilo fue similar al del donepecilo solo.

Efecto de la memantina sobre el metabolismo de otros fármacos

Se ha demostrado mediante estudios *in vitro* realizados con sustratos marcadores de las enzimas CYP450 (CYP1A2, -2A6, -2C9, -2D6, -2E1, -3A4) que la memantina inhibe mínimamente estas enzimas. Además, estudios *in vitro* indican que en concentraciones superiores a aquellas asociadas con la eficacia, la memantina no induce las isoenzimas

CYP1A2, -2C9, -2E1 y -3A4/5 del citocromo P450. No cabe esperar interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizadas por estas enzimas.

Se ha evaluado mediante estudios farmacocinéticos el potencial de la memantina para interactuar con warfarina y bupropion. La memantina no afectó la farmacocinética del sustrato de CYP2B6 bupropion o su metabolito hidroxibupropion. Asimismo, la memantina no afectó la farmacocinética o farmacodinámica de warfarina, según el índice internacional normalizado de la prueba de tiempo de protrombina.

Efecto de otros fármacos sobre la memantina

La memantina se elimina predominantemente por vía renal, y no cabe esperar que los fármacos que son sustratos y/o inhibidores del sistema CYP450 alteren la farmacocinética de la memantina. Una dosis única de bupropion no afectó la farmacocinética de la memantina en estado estacionario.

Fármacos eliminados a través de mecanismos renales

Dado que la memantina se elimina en parte mediante secreción tubular, la administración concomitante de fármacos que utilizan el mismo sistema catiónico renal, incluidas hidroclorotiazida (HCTZ), triamtereno (TA), metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina y nicotina, podrían causar una alteración en los niveles plasmáticos de ambos agentes. Sin embargo, la administración conjunta de clorhidrato de memantina y HCTZ/TA no afectó la biodisponibilidad ni de la memantina ni de TA, y la biodisponibilidad de HCTZ disminuyó en un 20 %. Asimismo, la administración concomitante de clorhidrato de memantina y el fármaco antihiper glucémico Glucovance® (clorhidrato de metformina y gliburida) no afectó

la farmacocinética de memantina, metformina y gliburida. Asimismo, la memantina no modificó el efecto reductor de la glucosa sérica de Glucovance[®], lo cual indica la ausencia de interacción farmacodinámica.

Fármacos con elevada unión a las proteínas plasmáticas

Dado que la unión de la memantina a las proteínas plasmáticas es baja (45 %), es poco probable que se produzca una interacción con fármacos con elevada unión a las proteínas plasmáticas, tales como warfarina y digoxina.

Clorhidrato de donepecilo

La farmacocinética del donepecilo es lineal en dosis de 1 a 10 mg administrados una vez al día. Los alimentos no influyen sobre el índice y la proporción de absorción de los comprimidos de clorhidrato de donepecilo.

El donepecilo se absorbe con una biodisponibilidad oral relativa del 100 % y alcanza picos de concentración plasmática en 3 o 4 horas.

La vida media de eliminación del donepecilo es de alrededor de 70 horas, y la media de depuración plasmática aparente (Cl/F) es de 0,13 – 0,19 L/h/kg. Luego de la administración de dosis múltiple, el donepecilo se acumula en plasma entre 4 y 7 veces, y el estado estacionario se alcanza al cabo de 15 días. El volumen de distribución en estado estable es desde 12 hasta 16 L/kg. El donepecilo se une a las proteínas plasmáticas humanas en alrededor del 96 %, principalmente a la albúmina (alrededor del 75 %) y a la glucoproteína ácida alfa-1 (alrededor del 21 %) en el rango de concentración comprendido entre 2 y 1000 ng/mL.

El donepecilo se excreta intacto en la orina y se metaboliza en gran parte a cuatro

metabolitos principales, dos de los cuales son activos, y a varios metabolitos menores, de los cuales no todos han sido identificados. El donepecilo se metaboliza mediante las isoenzimas 2D6 and 3A4 de CYP 450 y experimenta glucuronidación. Luego de la administración de donepecilo marcado con ^{14}C , se observó radiactividad plasmática expresada como un porcentaje de la dosis administrada, principalmente como donepecilo intacto (53 %) y como 6-O-desmetil donepecilo (11 %), el cual se ha informado que inhibe AChE en la misma medida que el donepecilo *in vitro* y que se observó en plasma en concentraciones equivalentes a alrededor del 20 % de donepecilo. Alrededor del 57 % y del 15 % de la radiactividad total se recuperó en la orina y en las heces, respectivamente, en un período de 10 días, mientras que el 28 % no se recuperó, y un 17 % de la dosis de donepecilo se recuperó en la orina como fármaco inalterado. El análisis de los efectos del genotipo CYP2D6 en pacientes con enfermedad de Alzheimer demostró diferencias en los valores de depuración entre los subgrupos del genotipo CYP2D6. Comparados con los metabolizadores rápidos, los metabolizadores lentos presentaron una depuración un 31,5 % más lenta, mientras que los metabolizadores ultrarrápidos, un 24 % más rápida. Estos resultados sugieren que el CYP2D6 cumple un rol menor en el metabolismo del donepecilo.

Insuficiencia renal

En un estudio en el que participaron 11 pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave ($\text{CL}_{\text{cr}} < 18 \text{ mL/min/ } 1,73 \text{ m}^2$) la depuración del clorhidrato de donepecilo no fue diferente respecto de los 11 sujetos sanos agrupados según la misma edad y sexo.

Enfermedad hepática

En un estudio de 10 pacientes con cirrosis alcohólica estable, la depuración del clorhidrato de donepecilo disminuyó en un 20 % en relación con 10 sujetos sanos de la misma edad y sexo.

Edad

No se realizó ningún estudio farmacocinético formal para examinar las diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética del clorhidrato de donepecilo. El análisis farmacocinético de la población sugirió que la depuración de donepecilo en los pacientes disminuye con la edad. Comparados con sujetos de 65 años, los sujetos de 90 años presentan una disminución del 17 % en la depuración, mientras que los sujetos de 40 años presentan un aumento del 33 % de la depuración. Es posible que el efecto de la edad sobre la depuración del donepecilo no sea clínicamente significativo.

Sexo y raza

No se realizó ningún estudio farmacocinético específico para investigar los efectos del sexo y la raza sobre la disposición del clorhidrato de donepecilo. Sin embargo, el análisis farmacocinético retrospectivo y el análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmáticas de donepecilo medidas en pacientes con enfermedad de Alzheimer indican que el sexo y la raza (japoneses y caucásicos) no influyeron considerablemente en la depuración del clorhidrato de donepecilo.

Peso corporal

Se observó una relación entre el peso corporal y la depuración. En el rango de peso corporal comprendido entre 50 kg y 110 kg, la depuración aumentó de 7,77 L/h a 14,04 L/h, con un valor de 10 L/h para los individuos de 70 kg.

Interacciones farmacológicas

Efecto del clorhidrato de donepecilo sobre el metabolismo de otros fármacos

No se han llevado a cabo estudios clínicos *in vivo* para investigar el efecto del clorhidrato de donepecilo sobre la depuración de fármacos metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, cisaprida, terfenadina) o por CYP2D6 (por ejemplo, imipramina). No obstante, los estudios *in vitro* muestran un índice bajo de unión a estas enzimas (media de K_i entre 50 y 130 μM), lo cual indica, dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas del donepecilo (164 nM) que existen pocas probabilidades de interferencia. Según los estudios *in vitro* realizados, el donepecilo muestra poca o ninguna evidencia de inhibición directa del CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 en concentraciones clínicamente relevantes.

Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo posee potencial de inducción enzimática.

Mediante estudios farmacocinéticos formales se evaluó el potencial del clorhidrato de donepecilo para interactuar con teofilina, cimetidina, warfarina, digoxina y ketoconazol. No se observaron efectos del clorhidrato de donepecilo sobre la farmacocinética de estos fármacos.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del clorhidrato de donepecilo

Se identificó un leve efecto de los inhibidores de CYP2D6 en un análisis farmacocinético poblacional de concentraciones plasmáticas de donepecilo, medidas en pacientes con enfermedad de Alzheimer. La depuración del donepecilo se redujo alrededor del 17 % en pacientes que recibían 10 o 23 mg en combinación con un inhibidor de CYP2D6 conocido. Este resultado concuerda con la conclusión de que CYP2D6 es una vía metabólica menor del donepecilo.

Los estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo del clorhidrato de donepecilo no se ve afectado significativamente por la administración concurrente de digoxina o cimetidina.

Un estudio *in vitro* demostró que el donepecilo no era un sustrato de la P-glicoproteína.

Fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas

Se han realizado estudios *in vitro* sobre el desplazamiento del fármaco entre este fármaco de alta unión (96 %) y otros fármacos como furosemida, la digoxina y warfarina. El clorhidrato de donepecilo en concentraciones de 0,3-10 microgramos/mL no afectó la unión de furosemida (5 microgramos/mL), digoxina (2 ng/mL) y warfarina (3 microgramos/mL) a la albúmina humana. Del mismo modo, la unión del clorhidrato de donepecilo a la albúmina humana no resultó afectada por furosemida digoxina y warfarina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosificación recomendada

Los pacientes estabilizados con clorhidrato de memantina (10 mg dos veces al día o 28 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepecilo 10 mg pueden cambiar a TONIBRAL® XR DUO 28 mg/10 mg, en una sola toma nocturna diaria. Los pacientes deben iniciar el tratamiento con TONIBRAL® XR DUO al día siguiente de la última dosis de clorhidrato de memantina y de clorhidrato de donepecilo administrados separadamente.

Si un paciente saltea una dosis de TONIBRAL® XR DUO, debe tomar la siguiente dosis tal como estaba programada y no debe duplicar la dosis.

Forma de administración

TONIBRAL® XR DUO se puede tomar con o sin alimentos. Las cápsulas de TONIBRAL® XR DUO se pueden ingerir enteras o se pueden abrir, verter el contenido sobre puré de

manzana y tragar sin masticar. Se debe consumir todo el contenido de cada cápsula de TONIBRAL® XR DUO; no se debe dividir la dosis.

Las cápsulas de TONIBRAL® XR DUO deben tragarse enteras, a menos que se abran y se vierta el contenido sobre puré de manzana, tal como se describe en el párrafo anterior. Las cápsulas de TONIBRAL® XR DUO no se deben cortar, masticar ni triturar.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave

Los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de la creatinina entre 5 y 29 mL/min, según la ecuación de Cockcroft- Gault), estabilizados con clorhidrato de memantina (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepecilo 10 mg, pueden cambiar a una toma diaria de 14 mg/10 mg de TONIBRAL® XR DUO.

CONTRAINDICACIONES

TONIBRAL® XR DUO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de memantina, clorhidrato de donepecilo, derivados de piperidina o cualquier excipiente utilizado en la formulación.

ADVERTENCIAS

Enfermedades cardiovasculares

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden causar efectos vagotónicos sobre los nódulos sinoauricular y auriculoventricular. Este efecto se puede manifestar como bradicardia o bloqueo cardíaco en pacientes con o sin alteraciones en la conductividad cardíaca subyacente conocida. Se han informado episodios sincopales

asociados al uso del clorhidrato de donepecilo.

Náuseas y vómitos

Se ha demostrado que el tratamiento con clorhidrato de donepecilo produce diarrea, náuseas y vómitos cuando recién se inicia, como consecuencia predecible de sus propiedades farmacológicas. Si bien en la mayoría de los casos estos efectos han sido leves y transitorios, con una duración de entre una y tres semanas, y se han resuelto con el uso continuo del clorhidrato de donepecilo, es preciso observar con atención a los pacientes al comienzo del tratamiento.

Úlcera péptica y sangrado gastrointestinal

Mediante su acción primaria, cabe esperar que los inhibidores de la colinesterasa aumenten la secreción ácida gástrica debido a la mayor actividad colinérgica. Los estudios clínicos del clorhidrato de donepecilo administrado en dosis de 5 mg por día a 10 mg por día no han demostrado un aumento, en comparación con el placebo, en la incidencia de la úlcera péptica o del sangrado gastrointestinal. Los pacientes tratados con TONIBRAL® XR DUO deben ser controlados con atención, a fin de detectar síntomas de sangrado gastrointestinal activo u oculto, en particular aquellos pacientes con riesgo aumentado de desarrollar úlceras, por ejemplo, quienes tengan antecedentes de úlcera o reciban conjuntamente antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

PRECAUCIONES

Anestesia

Es probable que el clorhidrato de donepecilo, por ser inhibidor de la colinesterasa,

exacerbe la relajación muscular del tipo succinilcolina durante la anestesia.

Afecciones genitourinarias

Si bien no se observó en estudios clínicos con clorhidrato de donepecilo, los colinomiméticos pueden provocar obstrucción en las vías urinarias.

Las afecciones que elevan el pH de la orina pueden hacer disminuir la eliminación de memantina por vía urinaria, con el consecuente aumento en los niveles plasmáticos de memantina.

Convulsiones

Se cree que los colinomiméticos, incluido el clorhidrato de donepecilo, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. No obstante, las convulsiones pueden también ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Enfermedades pulmonares

Debido a su acción colinomimética, los inhibidores de la colinesterasa deben indicarse con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Interacciones Farmacológicas

Uso de memantina con fármacos que alcalinizan la orina

La depuración de memantina se redujo en un 80 % en condiciones de orina alcalina con un pH de 8. Por ende, la alteración en el pH de la orina hacia el estado alcalino puede llevar a la acumulación del fármaco, con un posible aumento de las reacciones adversas. El pH de la orina se ve alterado por la dieta, la ingesta de fármacos (por ejemplo, inhibidores de la

anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y el estado clínico del paciente (por ejemplo, acidosis tubular renal o graves infecciones de las vías urinarias). Por lo tanto, la memantina debe utilizarse con precaución en estos casos.

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

El uso combinado de clorhidrato de memantina con otros antagonistas de NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano) no se ha evaluado de manera sistemática, por lo cual dicho uso debe abordarse con precaución.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del donepecilo

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

Los inductores de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían aumentar el índice de eliminación del donepecilo.

Uso del donepecilo con anticolinérgicos

Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa, incluido el clorhidrato de donepecilo, pueden interferir en la actividad de los medicamentos anticolinérgicos.

Uso del Donepecilo con colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa

Cabe esperar un efecto sinérgico cuando se administran inhibidores de la colinesterasa, incluido clorhidrato de donepecilo, conjuntamente con succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos, tales como el betanecol.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Memantina

No hubo evidencia de carcinogenicidad en un estudio de administración oral de 113 semanas de duración con ratones, a dosis de hasta 40 mg/kg/día (7 veces la dosificación de memantina administrada a la dosis máxima recomendada para seres humanos [MRHD] de la combinación memantina de liberación prolongada/donepecilo [28 mg/10 mg] calculado en base a mg/m²). Tampoco hubo evidencias de carcinogenicidad en ratas que recibieron dosis orales de hasta 40 mg/kg/día durante 71 semanas, seguidas de dosis de 20 mg/kg/día (14 y 7 veces la MRHD calculado en base a mg/m², respectivamente) en el curso de 128 semanas.

La memantina no presentó evidencia de potencial genotóxico al ser evaluada en el ensayo *in vitro* de mutación reversa de *S. tiformurium* o *E. coli*, en una prueba *in vitro* de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, en un ensayo citogenético *in vivo* para detección de daño cromosómico en ratas y en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratones. Los resultados fueron ambiguos en un ensayo *in vitro* de mutación genética en el que se utilizaron células V79 de hámsters chinos.

No se observó reducción de la fertilidad ni de la capacidad reproductiva en ratas que recibieron hasta 18 mg/kg/día (6 veces la dosificación de memantina administrada a la MRHD de la combinación memantina de liberación prolongada/donepecilo calculado en base a mg/m²) por vía oral a partir de los 14 días antes del apareamiento y hasta la finalización del período de gestación y lactancia en las hembras, o durante 60 días antes

del apareamiento en los machos.

Donepecilo

No se obtuvo evidencia de potencial carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad del donepecilo de 88 semanas de duración realizado con ratones que recibieron dosis orales de hasta 180 mg/kg/día (aproximadamente 90 veces la dosis de donepecilo administrada a la MRHD de la combinación memantina de liberación prolongada/donepecilo calculado en base a mg/m²), ni en un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas con ratas que recibieron dosis orales de hasta 30 mg/kg/día (aproximadamente 30 veces la dosis de donepecilo a la MRHD de la combinación memantina de liberación prolongada /donepecilo calculado en base a mg/m²).

El donepecilo dio resultado negativo en una batería de ensayos de genotoxicidad (de mutación bacteriana reversa *in vitro*), de linfoma *tk* en ratones *in vitro*, de aberraciones cromosómicas *in vitro* y de micronúcleos en ratones *in vivo*).

El donepecilo no tuvo efectos en la fertilidad de las ratas con dosis orales de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis de donepecilo administrada a la MRHD de la combinación memantina de liberación prolongada /donepecilo, calculado en base a mg/m²) cuando se lo administró a machos y hembras antes y durante el apareamiento y se continuó con la administración a las hembras en el período de implantación.

Toxicología y/o farmacología en animales

La memantina indujo lesiones neuronales (vacuolización y necrosis) en las células multipolares y piramidales de las capas corticales III y IV de las neocortezas posteriores de la circunvolución del cíngulo y la fasciolada (*retrospineal*) en ratas, similares a las que ocurren en los roedores que reciben otros antagonistas del receptor NMDA. Las lesiones

se observaron después de una única dosis de memantina. En un estudio en el que las ratas recibieron dosis orales diarias de memantina durante 14 días, la dosis que no presentó efectos para la necrosis neuronal fue 4 veces la dosis de memantina administrada a la MRHD de la combinación memantina de liberación prolongada/donepecilo, calculado en mg/m^2 .

En estudios de neurotoxicidad aguda y con repetición de dosis realizados en ratas hembras, la administración oral de memantina y donepecilo combinados produjo un aumento de la incidencia, severidad y distribución de la neurodegeneración en comparación con la memantina sola. Los niveles en los que la combinación no presentó efectos se relacionaron con exposiciones plasmáticas de memantina y donepecilo clínicamente relevantes.

Se desconoce la relevancia de estos resultados en seres humanos.

Embarazo

Categoría C. No hay estudios adecuados o bien controlados con la combinación de memantina de liberación prolongada/donepecilo en embarazadas. TONIBRAL® XR DUO debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Clorhidrato de memantina

La memantina administrada por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis no resultó teratogénico hasta las dosis máximas evaluadas (18 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ en ratas y 30 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ en conejas, que representan 6 y 21 veces respectivamente la dosificación de memantina administrada a la dosis máxima recomendada para humanos

[MRHD, *Maximum Recommended Human Dose*] de la combinación de memantina de liberación prolongada/donepecilo [28 mg/10 mg por día] calculado en base a mg/m^2).

Se observaron leve toxicidad en la madre, disminución en el peso de las crías y mayor incidencia de vértebras cervicales no osificadas con una dosis oral de 18 mg/kg/día en un estudio en el que las ratas recibieron memantina por vía oral antes del apareamiento y se continuó la administración hasta el período de posparto incluido. También se observó una leve toxicidad en la madre y disminución en el peso de las crías con esta dosis en un estudio en el que las ratas recibieron el tratamiento desde el día 15 de la gestación y hasta el período de posparto incluido. La dosis que no produjo estos efectos fue la de 6 mg/kg, que equivale a 2 veces la MRHD de la combinación de memantina de liberación prolongada/donepecilo, calculado en base a mg/m^2 .

Clorhidrato de donepecilo

La administración oral de donepecilo a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis no produjo efectos teratogénicos en dosis de hasta 16 mg/kg/día (aproximadamente 15 veces la dosis de donepecilo a la MRHD de la combinación de memantina de liberación prolongada/donepecilo calculado en base a mg/m^2) y 10 mg/kg/día (aproximadamente 7 veces la MRHD calculado en base a mg/m^2), respectivamente. La administración oral de donepecilo (1, 3, 10 mg/kg/día) a ratas durante los últimos días de gestación y a lo largo del período de lactancia hasta el destete produjo un aumento de nacimientos sin vida y redujo la supervivencia de la cría hasta el día 4 posterior al parto a la dosis más alta. La dosis libre de efectos de 3 mg/kg/día equivale aproximadamente a 3 veces la dosis de donepecilo a la MRHD de la combinación de

memantina de liberación prolongada/donepecilo, calculado en base a mg/m^2 .

Lactancia

Se desconoce si la memantina o el donepecilo se excretan en la leche materna. Deben tomarse las precauciones necesarias al administrar TONIBRAL® XR DUO a mujeres en período de lactancia.

Empleo en pediatría

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la combinación memantina de liberación prolongada/donepecilo en pacientes pediátricos.

Empleo en geriatría

La mayoría de las personas que padece la enfermedad de Alzheimer tiene 65 años o más. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la mayoría de los eventos adversos informados por los pacientes de 65 años o más y los menores de 65 años.

Insuficiencia renal

Se recomienda reducir la dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave [ver *Posología y forma de administración y Acción Farmacológica*]. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se han realizado estudios con la combinación memantina de liberación prolongada /donepecilo en pacientes con insuficiencia hepática grave [ver *Acción Farmacológica*].

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se detallan a continuación y en otras secciones del prospecto.

- Enfermedades cardiovasculares *[ver Advertencias]*
- Úlcera péptica y sangrado gastrointestinal *[ver Advertencias]*
- Náuseas y vómitos *[ver Advertencias]*
- Enfermedades genitourinarias *[ver Precauciones]*
- Convulsiones *[ver Precauciones]*
- Enfermedades pulmonares *[ver Precauciones]*

Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, los índices de frecuencia de las reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices de frecuencia obtenidos en estudios clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar los índices que se observan en la práctica médica.

Clorhidrato de memantina

Reacciones adversas que causaron la discontinuación del tratamiento:

En el estudio clínico de clorhidrato de memantina de liberación prolongada controlado con placebo, el 10% de los pacientes en el grupo que recibieron la dosis de 28 mg/d de clorhidrato de memantina de liberación prolongada y el 6% de los que recibieron placebo

discontinuaron el tratamiento a causa de reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente en el grupo que recibió clorhidrato de memantina de liberación prolongada que causó la discontinuación del tratamiento fueron los mareos, con un porcentaje de incidencia del 1,5 %.

Reacciones adversas más comunes con clorhidrato de memantina de liberación prolongada:

Las reacciones adversas más comunes con el clorhidrato de memantina de liberación prolongada en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave —definidas como las que se produjeron a una frecuencia de al menos 5 % en el grupo de clorhidrato de memantina de liberación prolongada y con mayor frecuencia que con placebo— fueron cefalea, diarrea y mareos.

Las reacciones adversas observadas con una incidencia $\geq 2\%$, y una tasa mayor que el placebo, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer moderada a severa tratados con memantina de liberación prolongada 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.

Clorhidrato de donepecilo

Reacciones adversas que causaron la discontinuación del tratamiento con clorhidrato de donepecilo:

En estudios clínicos controlados de clorhidrato de donepecilo, el índice de discontinuación a causa de reacciones adversas en pacientes tratados con clorhidrato de donepecilo fue de alrededor del 12 %, en comparación con el 7 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación, definidas como aquellas que se produjeron en al menos 2 % de los pacientes tratados con clorhidrato de donepecilo y con el doble o más de incidencia que con placebo, fueron anorexia (2 %), náuseas (2 %), diarrea (2 %) e infección en las vías urinarias (2 %).

Reacciones adversas más comunes con clorhidrato de donepecilo:

Las reacciones adversas más comunes con clorhidrato de donepecilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave, definidas como aquellas que se manifestaron a una frecuencia de al menos 5 % en el grupo tratado con clorhidrato de donepecilo y con un índice del doble o más que con placebo, fueron diarrea, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis. Las reacciones adversas más comunes con el clorhidrato de donepecilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada fueron insomnio, calambres musculares y fatiga.

Las reacciones adversas observadas con una incidencia $\geq 2\%$, y una tasa mayor que el placebo, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer severa tratados con clorhidrato de donepecilo fueron:

Generales: dolor lumbar, dolor, cefalea, infección, accidente, fiebre, dolor torácico.

Trastornos cardiovasculares: hipertensión, hemorragia, síncope.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, vómitos, anorexia, náuseas.

Trastornos hematológicos y linfáticos: equimosis.

Trastornos metabólicos y nutricionales: aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK), deshidratación, hiperlipidemia.

Trastornos del sistema nervioso central: insomnio, hostilidad, nerviosismo, alucinaciones, somnolencia, mareos, depresión, confusión, inestabilidad emocional, trastorno de la personalidad.

Trastornos dermatológicos: eccema.

Trastornos urogenitales: incontinencia urinaria.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepecilo posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones se informaron en forma voluntaria proveniente de una población de número incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Clorhidrato de memantina

Insuficiencia renal aguda, agranulocitopenia, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatitis, leucopenia (incluida neutropenia), pancreatitis, pancitopenia, síndrome de Stevens Johnson, ideas suicidas, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

Clorhidrato de donepecilo

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

SÓBREDOSIFICACIÓN

El clorhidrato de memantina y el clorhidrato de donepecilo son los dos principios activos de TONIBRAL® XR DUO. No se conoce antídoto específico para casos de sobredosis de clorhidrato de memantina; sin embargo, es posible aumentar la eliminación de la memantina mediante la acidificación de la orina. Se pueden utilizar anticolinérgicos terciarios como la atropina a manera de antídoto para la sobredosis de clorhidrato de donepecilo. Al abordar casos de sobredosis, es preciso tener en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios fármacos. En general, se deberían aplicar medidas de apoyo y el tratamiento debería ser sintomático.

Clorhidrato de memantina

Entre los signos y síntomas más frecuentes de la sobredosis con otras formulaciones de memantina, ingerida sola o con algún otro fármaco y/o alcohol, observados en estudios clínicos y a partir de la experiencia mundial de comercialización, se encuentran: agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el ECG, aumento de la presión arterial, letargo, pérdida de la conciencia, psicosis, intranquilidad, lentitud en los movimientos, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. La mayor ingesta de memantina conocida en todo el mundo fue de 2 gramos en un individuo que tomó memantina junto con medicamentos para la diabetes no

especificados. Esta persona experimentó coma, diplopía y agitación, pero, finalmente, se recuperó.

Un paciente que participaba de un estudio clínico de clorhidrato de memantina de liberación prolongada tomó involuntariamente 112 mg diarios de clorhidrato de memantina de liberación prolongada durante 31 días y experimentó aumento de ácido úrico sérico, de fosfatasa alcalina sérica y presentó un recuento de plaquetas bajo.

No se observaron casos fatales con sobredosis de memantina únicamente. Muy rara vez se han informado casos fatales de ingesta de memantina como parte de una sobredosis con múltiples fármacos; en esas oportunidades, no se ha podido establecer con claridad la relación entre la memantina y el resultado fatal.

Clorhidrato de donepecilo

La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa puede provocar una crisis colinérgica caracterizada por un cuadro severo de náuseas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, desvanecimientos y convulsiones. También puede sobrevenir debilidad muscular, que puede conducir a la muerte si se comprometen los músculos que intervienen en la respiración. Se pueden utilizar anticolinérgicos terciarios como la atropina como antídoto para una sobredosis con clorhidrato de donepecilo. Se recomienda la administración endovenosa de sulfato de atropina a una dosis ajustada para causar el efecto deseado: dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg por vía endovenosa, con dosis posteriores que dependerán de la respuesta clínica del paciente. Se han informado reacciones atípicas en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca con otros colinomiméticos cuando se los administra junto con anticolinérgicos cuaternarios como el glicopirrolato. Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo y/o sus metabolitos pueden eliminarse a través de diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

Entre los signos de toxicidad en animales relacionados con la dosis se encuentran la

disminución de los movimientos espontáneos, la posición decúbito prono, la marcha tambaleante, el lagrimeo, las convulsiones clónicas, la depresión respiratoria, la salivación, la miosis, los temblores, la fasciculación y la disminución de la temperatura corporal.

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

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

PRESENTACIONES

TONIBRAL® XR DUO, se presenta en envases conteniendo 30, 60, 90, 500 y 1000 cápsulas con microgránulos de liberación prolongada, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C.

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

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

Directora Técnica: Olga N. Greco – Farmacéutica. Los microgránulos son elaborados en Torcuato Di Tella 936/968, Piñeyro, Pcia. Bs. As. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Fecha de última revisión: __/__/__



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973

ENVASE PRIMARIO

TONIBRAL® XR DUO 14/10
MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg / DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg

Cápsulas con microgránulos de liberación prolongada

LOTE:

VENCIMIENTO:

GADOR S.A.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



firma
Digital

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



firma
Digital

ABENIACAR Adelmo Federico
Apoderado
Gador S.A.
30.50098718.5

ENVASE PRIMARIO

TONIBRAL® XR DUO 28/10
MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg / DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg

Cápsulas con microgránulos de liberación prolongada

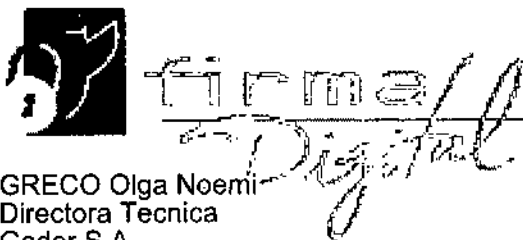
LOTE:

VENCIMIENTO:

GADOR S.A.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



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



ABENIACAR Adelmio Federico
Apoderado
Gador S.A.
30.50098718.5

Proyecto de rotulo secundario:

TONIBRAL® XR DUO

MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg / DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg

30 Capsulas con microgránulos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada cápsula de **Tonibral® XR Duo 28/10** con microgránulos de liberación prolongada contiene:

Memantina clorhidrato..... 28 mg

Donepezilo clorhidrato..... 10 mg

Excipientes:

Esferas de azúcar 282,3 mg

Polivinilpirrolidona K 9 14 mg

Etilcelulosa 20 6,8 mg

Talco 5,7 mg

Hidroxipropil metilcelulosa E 5 3,2 mg

Miglyol 812 0,8 mg

Hidroxipropilcelulosa 10 mg

Gelatina 75,2719 mg

Dioxido de Titanio 0,5148 mg

Colorante Rojo F&D N° 3 0,0701 mg

Colorante azul brillante 0,1392 mg

POSOLOGIA: según prescripción medica

LOTE:

VENCIMIENTO:

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C.

PRESENTACIONES

Igual rotulo llevaran las presentaciones de 60, 90, 500 y 1000 cápsulas con microgránulos de liberación prolongada, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

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

Directora Técnica: Olga N. Greco – Farmacéutica. Los microgránulos son elaborados en Torcuato Di Tella 936/968, Piñeyro, Pcia. Bs. As. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973

Proyecto de rotulo secundario:

TONIBRAL® XR DUO
MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg / DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg

30 Capsulas con microgránulos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **Tonibral® XR Duo 14/10** con microgránulos de liberación prolongada contiene:

Memantina clorhidrato.....14 mg

Donepezilo clorhidrato.....10 mg

Excipientes:

Esferas de azúcar 180,1 mg

Polivinilpirrolidona K 90 7 mg

Etilcelulosa 20 3,4 mg

Talco 3,9 mg

Hidroxipropil metilcelulosa E 5 1,6 mg

Miglyol 812 0,4 mg

Hidroxipropilcelulosa 10 mg

Gelatina 59,7872 mg

Dióxido de Titanio 1,0949 mg

Colorante Amarillo Tartrazina 0,1142 mg

Colorante Azul F&D N° 1 0,0174 mg

Colorante rojo allura F&D N°40 0,0083 mg

POSOLOGIA: posología según prescripción medica

LOTE:

VENCIMIENTO:

CONSERVACION: a temperatura entre 15°C y 30° C

PRESENTACIONES

Igual rotulo llevaran las presentaciones de 60, 90, 500 y 1000 cápsulas con microgránulos de liberación prolongada, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

Este producto contiene tartrazina

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALACANCE DE LOS NIÑOS

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

Directora Técnica: Olga N. Greco – Farmacéutica.

Los microgránulos son elaborados en Torcuato Di Tella 936/968, Piñeyro, Pcia. Bs. As.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973



29 de agosto de 2016

DISPOSICIÓN N° 9620

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

CERTIFICADO N° 58094

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000296-15-4

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg - CAPSULA CON
MICROGRANULOS DE LIBERACION PROLONGADA

642039

DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg - CAPSULA CON
MICROGRANULOS DE LIBERACION PROLONGADA

642042

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. CRISTÓBAL COLÓN 2182

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

Buenos Aires, 25 DE AGOSTO DE 2016.

DISPOSICIÓN N° 9620

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58094

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 DUO 14/10

Nombre Genérico (IFA/s): DONEPEZILO CLORHIDRATO - MEMANTINA CLORHIDRATO

Concentración: 10 mg - 14 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS DE LIBERACION PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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



porcentual

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

DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg

Excipiente (s)

GELATINA 59,7872 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 1,0949 mg CÁPSULA
COLORANTE AMARILLO TARTRAZINA (CI 19140) 0,1142 mg CÁPSULA
COLORANTE FD Y C AZUL NRO1 0,0174 mg CÁPSULA
COLORANTE ROJO ALLURA FD&C Nº 40 (CI 16035) 0,0083 mg CÁPSULA
ESFERAS DE AZUCAR 180,1 mg MICROGRANULADO
POLIVINILPIRROLIDONA K 90 7 mg MICROGRANULADO
ETILCELULOSA 20 3,4 mg MICROGRANULADO
TALCO 3,9 mg MICROGRANULADO
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 5 1,6 mg MICROGRANULADO
MIGLYOL 812 0,4 mg MICROGRANULADO
HIDROXIPROPILCELULOSA 10 mg MICROGRANULADO

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

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

Contenido por envase primario: BLISTER ALUMINIO/ PVC ACLAR CONTENIENDO 10 CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

BLISTER ALUMINIO/ PVC ACLAR CONTENIENDO 15 CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 30, 60, 90, 500 Y 1000 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS DE UNOS EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Presentaciones: 30, 60, 90, 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: N06DA52

Acción terapéutica: OTRAS DROGAS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TONIBRAL® XR DUO está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a severa, en pacientes estabilizados con: • clorhidrato de memantina (10 mg dos veces al día o 28 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepecilo, 10 mg. • clorhidrato de memantina (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepecilo, 10 mg (en pacientes con insuficiencia renal grave).

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. | 1217/16 | ING. TORCUATO DI TELLA 936/968 Y RIVADAVIA 953/57 | 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. | 1256/16 | DARWIN 429 | CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS. | REPÚBLICA ARGENTINA |

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



c) Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------|---|------------------------|----------------------------|---------------------|
| GADOR S.A. | 1256/16 | DARWIN 429 | CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS. | REPÚBLICA ARGENTINA |

Nombre comercial: TONIBRAL XR DUO 28/10

Nombre Genérico (IFA/s): DONEPEZILO CLORHIDRATO - MEMANTINA CLORHIDRATO

Concentración: 10 mg - 28 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS DE LIBERACION PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

| Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA) |
|--|
| DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg |

| Excipiente (s) |
|--|
| TALCO 5,7 mg MICROGRANULADO HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 5 3,2 mg MICROGRANULADO MIGLYOL 812 0,8 mg MICROGRANULADO HIDROXIPROPILCELULOSA 10 mg MICROGRANULADO GELATINA 75,2759 mg CÁPSULA DIOXIDO DE TITANIO 0,5148 mg CÁPSULA COLORANTE ROJO F.D.Y C. N° 3 0,0701 mg CÁPSULA COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,1392 mg CÁPSULA ESFERAS DE AZUCAR 282,3 mg MICROGRANULADO POLIVINILPIRROLIDONA K 90 14 mg MICROGRANULADO ETILCELULOSA 20 6,8 mg MICROGRANULADO |

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

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

Contenido por envase primario: BLISTER ALUMINIO/ PVC ACLAR CONTENIENDO 10 CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

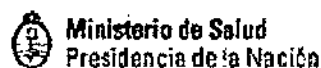
Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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



BLISTER ALUMINIO/ PVC ACLAR CONTENIENDO 15 CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 30, 60, 90, 500 Y 1000 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS DE UNOS EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Presentaciones: 30, 60, 90, 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: N06DA52

Acción terapéutica: OTRAS DROGAS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TONIBRAL® XR DUO está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a severa, en pacientes estabilizados con: • clorhidrato de memantina (10 mg dos veces al día o 28 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepecilo, 10 mg. • clorhidrato de memantina (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepecilo, 10 mg (en pacientes con insuficiencia renal grave).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

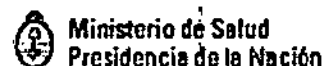
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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



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. | 1217/16 | ING. TORCUATO DI TELLA 936/968 Y RIVADAVIA 953/57 | 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. | 1256/16 | 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. | 1256/16 | 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°: 1-0047-2000-000296-15-4

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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Firma Digital

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