



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

DISPOSICIÓN N° 7819

BUENOS AIRES, 18 DIC 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012355-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y la información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TONIBRAL / MEMANTINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg, aprobada por Certificado N° 52.407.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y la Circular ANMAT N° 004/2013.

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.*

DISPOSICIÓN N° **7819**

Que a fojas 224 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y la información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TONIBRAL / MEMANTINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg, aprobada por Certificado N° 52.407 y Disposición N° 4787/05, propiedad de la firma GADOR S.A., cuyos textos constan de fojas 158 a 173, 180 a 195 y 202 a 217, para los prospectos y de fojas 174 a 179, 196 a 201 y 218 a 223, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4787/05 los prospectos autorizados por las fojas 158 a 173 y la información para el paciente autorizada por las fojas 174 a 179, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



DISPOSICIÓN N°

7819

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

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 N° 52.407 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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, la información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012355-13-1

DISPOSICIÓN N°

7819

js

js

CH

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**7819**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.407 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TONIBRAL / MEMANTINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4787/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012887-04-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, información para el paciente.-	Anexo de Disposición N° 4717/11.-	Prospectos de fs. 158 a 173, 180 a 195 y 202 a 217, corresponde desglosar de fs. 158 a 173. Información para el paciente de fs. 174 a 179, 196 a 201 y 218 a 223, corresponde desglosar de fs. 174 a 179.-

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



*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 GADOR S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.407 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 18 DIC 2013.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-012355-13-1

DISPOSICIÓN Nº 7819

js

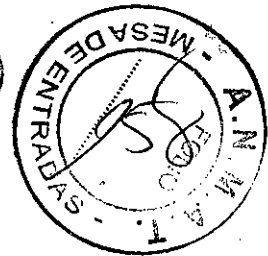
2

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

Proyecto de prospecto interior de envase.

7819



TONIBRAL® 20
MEMANTINA 20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de TONIBRAL® 20 contiene:

Memantina Clorhidrato 20 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry YS-1 7003 Blanco, Opaglos AG-7350, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo. c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: N06DX01. Agente antidemencial..

INDICACIONES

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

ACCION FARMACOLÓGICA

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

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

1

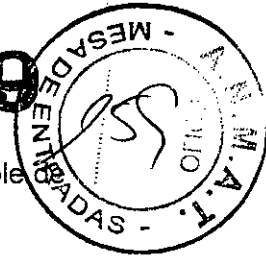
GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniácar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Olga Noemí Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

7819



potencia de un sexto a un décimo.

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

FARMACOCINÉTICA

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

Absorción y distribución

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

Metabolismo y Eliminación

La memantina posee una biotransformación baja. Cerca del 48% de la dosis administrada se excreta inalterada en la orina; el resto se convierte en tres metabolitos polares: el conjugado N-gludantano, la 6-hidroxi-memantina y la memantina 1-nitroso-deaminada. Estos metabolitos poseen una actividad antagonista mínima de los receptores NMDA. Un total de 74% de la dosis administrada es excretada como la suma de la droga madre y el


conjugado N-gludantano. El sistema enzimático microsomal hepático CYP450 no desempeña un rol importante en el metabolismo de la memantina. La memantina tiene una vida media de eliminación de 60 a 80 horas aproximadamente. La depuración renal comprende secreción tubular activa moderada por reabsorción tubular dependiente del pH.

Poblaciones especiales

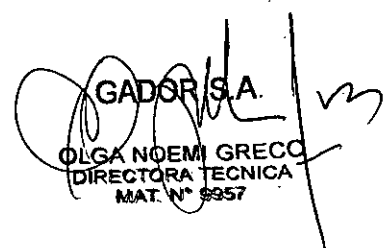
Insuficiencia renal: La vida media de eliminación se incrementó en 18, 41 y 95% en

2

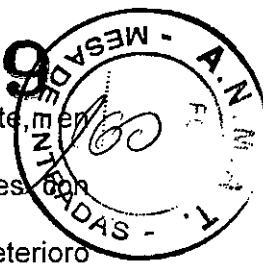
GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.


OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

7819



sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal leve y moderado. La dosis debería reducirse en pacientes con deterioro renal severo.

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

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

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


Interacciones medicamentosas

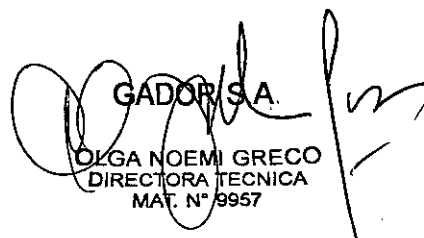
Sustratos de Enzimas Microsomales: Estudios *in vitro* han demostrado que la memantina produce una mínima inhibición de las siguientes enzimas del CYP450 (1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1 y 3A4). Estos datos indican que no se esperan interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por estas enzimas.

Inhibidores de Enzimas Microsomales: Dado que la memantina es mínimamente metabolizada, es improbable que se produzca una interacción entre la memantina y drogas inhibidoras del CYP450. La co-administración de memantina con un inhibidor de la colinesterasa (AChE) como el donepecilo, no afecta la farmacocinética de ninguno de los dos compuestos.

Drogas Eliminadas por Vía Renal: La memantina se elimina, en parte, por secreción tubular. Estudios *in vivo* han demostrado que dosis múltiples del diurético

3

GADOR, S.A.

ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR, S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



hidroclorotiazida/triamtereno no afectaron el AUC de la memantina. La memantina afectó la biodisponibilidad del triamtereno y disminuyó el AUC y la $C_{máx}$ hidroclorotiazida en aproximadamente un 20%.

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

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

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

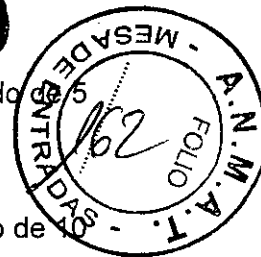
1er. Semana (día 1 a 7): 1 comprimido de 5 mg una vez por día, durante 7 días

2da. Semana (día 8 a 14): 1 comprimido de 10 mg una vez por día ó 1 comprimido de 5 mg dos veces por día, durante 7 días.

GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

7819



3er. Semana (día 15 a 21): 1 comprimido de 15 mg una vez por día ó 1 comprimido de 15 mg y 1 comprimido de 10 mg, dos veces por día, durante 7 días.

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

Se puede tomar TONIBRAL® con o sin alimentos.

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

Se recomienda iniciar la terapia con memantina solo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente la ingesta del fármaco de forma correcta.

Dosis en Poblaciones Especiales

Se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 5-29 mL/min, basado en la fórmula de Cockcroft-Gault):

Hombres: $CL_{Cr} = [140 - \text{edad}(\text{años})] * \text{Peso}(\text{kg}) / [72 - \text{creatinina sérica}(\text{mg/dL})]$

Mujeres: $CL_{Cr} = 0,85 * [140 - \text{edad}(\text{años})] * \text{Peso}(\text{kg}) / [72 - \text{creatinina sérica}(\text{mg/dL})]$

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

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

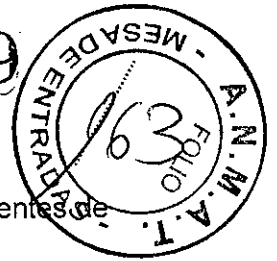
Información para Pacientes y Cuidadores de los enfermos: Se deberá instruir a los cuidadores de los enfermos sobre la administración y el escalonamiento de la dosis

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

(intervalo mínimo de una semana entre los aumentos de dosis).

7819



Afecciones neurológicas

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

Condiciones genitourinarias

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

Condiciones cardiológicas

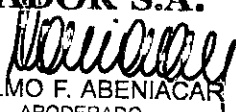
Debido a los datos limitados que hay en pacientes con infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada, los pacientes que presentan estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

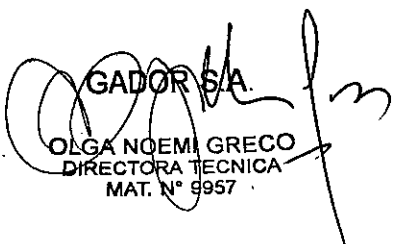
PRECAUCIONES

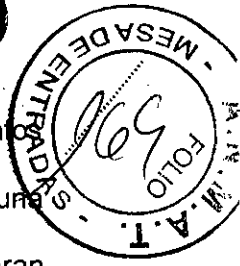
Interacciones medicamentosas

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

6

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



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

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

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

Drogas eliminadas por vía renal: Dado que la memantina se elimina en parte por secreción tubular, la co-administración de drogas que usan el mismo sistema de eliminación renal (hidroclorotiazida, triamtereno, metformina, cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina), podrían resultar potencialmente en niveles

plasmáticos alterados de ambos agentes. Sin embargo, la co-administración de memantina e hidroclorotiazida/triamtereno no alteró la biodisponibilidad ni de la memantina ni del triamtereno, y la biodisponibilidad de la hidroclorotiazida disminuyó un 20%. La co-administración de memantina con la asociación glibenclamida-metformina, no afectó la farmacocinética de la memantina, ni de metformina ni de glibenclamida. La memantina no modificó los efectos hipoglucemiantes de la asociación metformina-glibenclamida, indicando ausencia de interacciones farmacodinámicas.

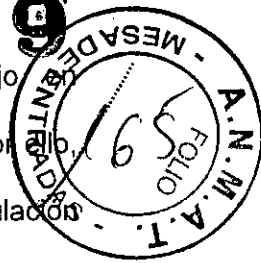
7

GADOR S.A.

Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

7819



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

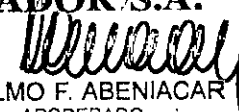
Anticoagulantes orales: En la experiencia post-comercialización, se ha informado de casos aislados de incremento del cociente internacional normalizado (INR), en pacientes tratados concomitantemente con warfarina. Aunque no se ha establecido relación causal, es aconsejable realizar una monitorización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

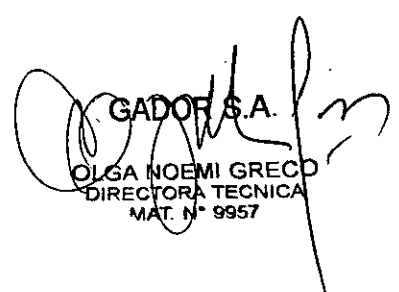
Otras interacciones: El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar con el tratamiento concomitante con antagonistas del NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolepticos. La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

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

No se registró evidencia de carcinogénesis en un estudio oral de 113 semanas en ratones con dosis de 40 mg/kg/día (10 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) sobre una base de mg/m^2). Tampoco se reportó evidencia de carcinogénesis en ratas que recibieron dosis orales de 40 mg/kg/día durante 71 semanas seguidas por 20 mg/kg/día (20 y 10 veces la MRHD sobre una base de mg/m^2 ,

8

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

7819



respectivamente) durante 128 semanas.

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

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

Embarazo – Categoría B

La memantina administrada por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis no fue teratogénica hasta la dosis más alta evaluada (18 mg/kg/día en ratas y 30 mg/kg/día en conejas, que son 9 y 30 veces, respectivamente, la MRHD sobre una base de mg/m²).


Con una dosis oral de 18 mg/kg/día se observaron toxicidad materna leve, menor peso de las crías y una mayor incidencia de vértebras cervicales no osificadas en un estudio en el

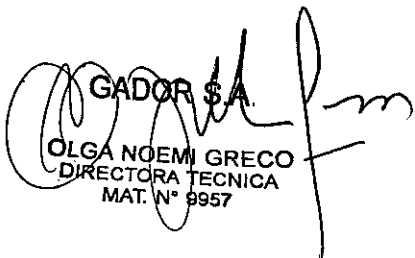
cual a las ratas se les administró memantina por vía oral, comenzando antes del apareamiento y continuando hasta el período postparto. Con esta dosis se observaron, asimismo, toxicidad materna leve y un menor peso de las crías en un estudio en el cual las ratas fueron tratadas a partir del día 15 de gestación y hasta el período postparto. La dosis que no produjo estos efectos fue de 6 mg/kg, lo cual es 3 veces la MRHD sobre una base de mg/m².

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados sobre la memantina en mujeres

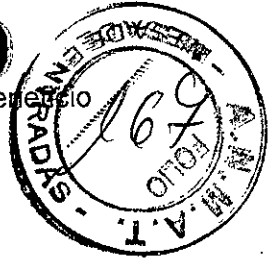
9

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

7819



embarazadas. La memantina se utilizará durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

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

Uso pediátrico

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

Disfunción hepática

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

Disfunción renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal leve y moderado. Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina 5-29 ml/min) a 10 mg/d.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

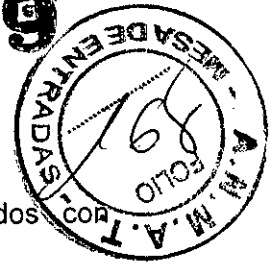
La enfermedad de Alzheimer de moderada a grave afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Además, memantina presenta una influencia de leve a moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, de forma que se debe advertir especialmente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

10

GADOR S.A.
Adelmo F. Abeniácar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

7819



para que tomen precauciones especiales.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

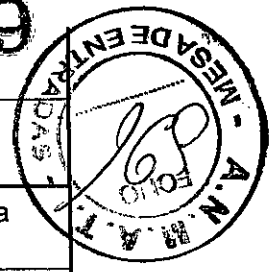
11

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

7819



	Poco frecuentes	Vómitos
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis ²
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Pruebas de función hepática elevadas
	Frecuencia no conocida	Hepatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Cefaleas
	Poco frecuentes	Fatiga

¹ Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.
² Se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización.

La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. La aparición de éstos acontecimientos podrían ser reportados en pacientes tratados con memantina.

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

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

Los eventos adversos que se presentaron con una incidencia de al menos 2% en los pacientes tratados con memantina, pero con un porcentaje mayor o igual con placebo fueron: agitación, caídas, lesiones, incontinencia urinaria, diarrea, bronquitis, insomnio, infección del tracto urinario, estado pseudogripal, marcha anormal, depresión, infección del aparato respiratorio superior, ansiedad, edema periférico, náuseas, anorexia y

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIÁCAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957

7819



artralgias.

En los estudios controlados con placebo en los cuales los pacientes con demencia recibieron dosis de memantina de hasta 20 mg/día, la probabilidad de discontinuación debida a un evento adverso fue la misma en el grupo que recibió memantina que en el grupo que recibió placebo. Ningún evento adverso individual ha sido asociado con la interrupción del tratamiento en 1% o más de los pacientes tratados con memantina y en un porcentaje mayor que con placebo.

Cambios en los signos vitales: Una comparación entre las mediciones de los signos vitales (pulso, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y peso) en posición supina y de pie para memantina y placebo en pacientes ancianos normales indicó que el tratamiento con memantina no se asocia con cambios ortostáticos.

Laboratorio: No revelaron cambios clínicamente importantes en los parámetros de las pruebas de laboratorio (hematológicas y urinarias) asociados al tratamiento con memantina.

Cambios electrocardiográficos: Estos análisis No se revelaron cambios clínicamente importantes en los parámetros del ECG asociados al tratamiento con memantina.

Otros eventos adversos: Se incluyen todos los eventos adversos que se presentaron en al menos dos pacientes, éstos han sido clasificados por aparato y han sido enumerados

utilizando las siguientes definiciones: *frecuentes:* aquellos que se presentan en al menos 1/100 pacientes; *ocasionales:* aquellos que se presentan en 1/100 a 1/1000 pacientes. Estos eventos adversos no están necesariamente relacionados con el tratamiento con memantina, y en la mayoría de los casos han sido observados con una frecuencia similar en los pacientes tratados con placebo en los estudios controlados.

Generales: *Frecuentes:* síncope. *Ocasionales:* hipotermia, reacción alérgica.

Cardiovasculares: *Frecuentes:* insuficiencia cardiaca. *Ocasionales:* angina de pecho,

13

GADOR S.A.

[Signature]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

[Signature]
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



bradicardia, infarto de miocardio, tromboflebitis, fibrilación auricular, hipotensión, hipotensión postural, embolia pulmonar, edema pulmonar.

Sistema Nervioso Central y Periférico: *Frecuentes:* accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, vértigo, ataxia, hipoquinesia. *Ocasionales:* parestesias, convulsiones, extrapiramidalismos, hipertonía, temblor, afasia, hipoestesia, trastornos de la coordinación, hemiplejía, hiperquinesia, contracciones musculares involuntarias, estupor, hemorragia cerebral, neuralgia, ptosis, neuropatía.

Gastrointestinales: *Ocasionales:* gastroenteritis, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, melena, ulceración esofágica.

Trastornos Hemáticos y Linfáticos: *Frecuentes:* anemia. *Ocasionales:* leucopenia.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: *Frecuentes:* incremento de la fosfatasa alcalina, disminución del peso corporal. *Ocasionales:* deshidratación, hiponatremia, diabetes mellitus agravada.

Trastornos Psiquiátricos: *Frecuentes:* reacción agresiva. *Ocasionales:* delirio, trastorno de la personalidad, labilidad emocional, nerviosismo, trastornos del sueño, incremento de la libido, psicosis, amnesia, apatía, reacción paranoide, esquema de pensamiento anormal, llanto anormal, aumento del apetito, pesadillas, confusión, despersonalización, neurosis, intento de suicidio.

Respiratorios: *Frecuentes:* neumonía. *Ocasionales:* apnea, asma, hemoptisis.

Cutáneos y Anexos: *Frecuentes:* rash. *Ocasionales:* ulceración, prurito, celulitis, eczema, dermatitis, rash eritematoso, alopecia, urticaria.

Sentidos Especiales: *Frecuentes:* cataratas, conjuntivitis. *Ocasionales:* degeneración lútea de la mácula, disminución de la agudeza visual, disminución de la audición, tinitus, blefaritis, visión borrosa, opacidad corneana, glaucoma, hemorragia conjuntival, dolor ocular, hemorragia retiniana, xeroftalmía, diplopía, lagrimeo anormal, miopía,

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



desprendimiento de retina.

Urinarios: *Frecuentes:* micción frecuente. *Ocasionales:* disuria, hematuria, retención urinaria.

Eventos postcomercialización:

Aunque no se ha encontrado relación causal con el tratamiento con memantina, los siguiente eventos adversos han sido observados asociados temporalmente al uso de memantina: neumonía por aspiración, astenia, bloqueo aurículoventricular, fractura ósea, síndrome del túnel carpiano, infarto cerebral, dolor de pecho, colelitiasis, claudicación, colitis, trombosis venosa profunda, depresión del estado de conciencia, disquinesia, disfagia, encefalopatía, gastritis, reflujo gastroesofágico, convulsiones, hemorragia intracraneal, hepatitis, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia, ileo, aumento del INR, impotencia, letargo, disconfort, mioclonía, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis aguda, parkinsonismo, insuficiencia renal aguda, prolongación del intervalo QT, inquietud, sepsis, síndrome de Stevens-Johnson, ideación suicida, muerte súbita, taquicardia supraventricular, taquicardia, disquinesia tardía, trombocitopenia y alucinaciones.

ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

El clorhidrato de memantina no es una sustancia controlada.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los signos y síntomas asociados a la sobredosis con memantina en estudios clínicos y reportes de comercialización a nivel mundial incluyen: agitación, confusión, cambios en el ECG, pérdida de la conciencia, psicosis, inquietud, movimientos lentos, somnolencia, estupor, paso inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. La sobredosificación más grande conocida fue con 2 g de memantina, administrada conjuntamente con una medicación antidiabética. El paciente experimentó coma, diplopía

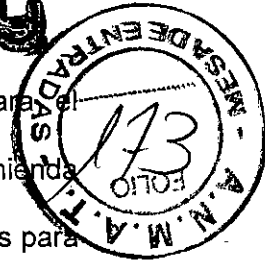
15

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 5257

7819



y agitación, pero se recuperó posteriormente. Dado que las estrategias para el tratamiento de la sobredosificación evolucionan en forma continua, se recomienda contactar a un Servicio de Toxicología para determinar las últimas recomendaciones para el tratamiento de la sobredosificación de cualquier fármaco.

Al igual que en cualquier caso de sobredosificación, se recomienda adoptar medidas generales de apoyo, y el tratamiento debe ser sintomático. La eliminación de la memantina puede incrementarse por acidificación de la orina.

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

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

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

Optativamente otros Centros de Toxicología".

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 7, 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura menor de 30°C.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica."

"NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

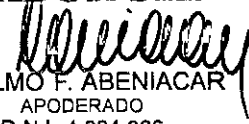
Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

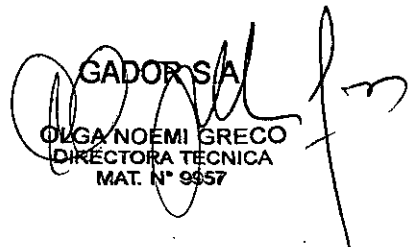
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.407

Fecha de última revisión:

16

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

ORIGINAL

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

781



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

Qué es TONIBRAL®?

TONIBRAL® pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como medicamentos anti-demensia.

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

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

ANTES DE USAR TONIBRAL®

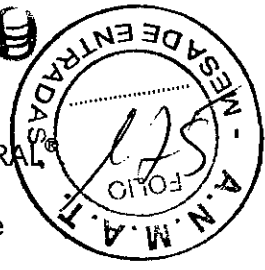
Antes de comenzar a tomar TONIBRAL®, coménteles a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted:

- tiene antecedentes de epilepsia (enfermedad del sistema nervioso que puede o no producir movimientos bruscos del cuerpo).
- ha sufrido recientemente un infarto de miocardio (ataque al corazón), sufre enfermedad cardíaca congestiva o tiene hipertensión (presión arterial elevada) no controlada.

GADOR S.A.
[Handwritten signature]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

17
GADOR S.A.
[Handwritten signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9657

7819



- tiene insuficiencia renal (problemas de riñón), su médico debe controlar atentamente la función renal y si es necesario, adaptar las dosis de TONIBRAL®
- está embarazada, está planeando quedar embarazada o está en periodo de lactancia ("dar el pecho" a su bebé).

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

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

Amantadina (utilizada en el tratamiento de enfermedades por virus), ketamina (utilizada para la anestesia), dextrometorfano (utilizado para suprimir la tos), dantroleno (utilizado para relajar los músculos), baclofeno (utilizado para relajar los músculos), cimetidina y ranitidina (utilizados para proteger al estómago de úlceras o lesiones similares), procainamida y quinidina (utilizados para tratar las arritmias del corazón), quinina (utilizado para tratar el paludismo), nicotina (sustancia que se encuentra en el tabaco), hidroclorotiazida o cualquier combinación con hidroclorotiazida (diurético que se usa para tratar la presión arterial alta y la retención de líquidos ocasionada por diversas afecciones), anticolinérgicos (utilizados para tratar alteraciones del movimiento o espasmos intestinales), anticonvulsivantes (utilizados para prevenir y eliminar las convulsiones), barbitúricos (utilizados para inducir el sueño), agonistas dopaminérgicos (sustancias como L-dopa, bromocriptina, utilizados para tratar el parkinson), neurolépticos (utilizados en el tratamiento de enfermedades mentales), anticoagulantes orales (sustancias utilizadas para evitar que se formen coágulos en la sangre).

Quiénes no deben tomar TONIBRAL®

No tome TONIBRAL®:

GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

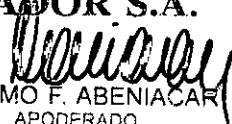
GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957

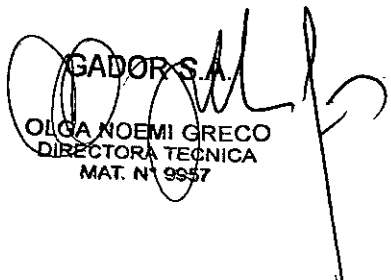


- si es alérgico (hipersensible) al clorhidrato de memantina o a cualquiera de los demás componentes del comprimido.
- si tiene menos de 18 años.
- si está embarazada o amamantando ("darle el pecho" a su bebé)

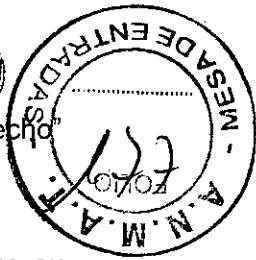
USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

- Siga exactamente las instrucciones de administración de TONIBRAL® indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.
 - La dosis recomendada para adultos y ancianos es de 20 mg una vez al día.
 - Para reducir el riesgo de aparición de efectos indeseables, esta dosis ha de alcanzarse de manera gradual siguiendo un esquema de tratamiento diario que le indicará su médico. Para ajustar la dosis existen comprimidos con diferentes dosis.
 - Al inicio del tratamiento empezará a tomar TONIBRAL® 5 mg, como se lo indique su médico, e incrementará de forma semanal 5 mg hasta alcanzar la dosis recomendada (de mantenimiento). La dosis recomendada de mantenimiento es de 20 mg una vez al día, que se alcanza al comienzo de la cuarta semana.
 - TONIBRAL® debe administrarse por vía oral una vez al día. Para sacar el máximo provecho de su medicación, deberá tomarla todos los días y a la misma hora.
-
- Los comprimidos se deben tragar con un poco de agua. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.
 - Si se da cuenta de que ha olvidado tomar su dosis de TONIBRAL®, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957

7819



- Las mujeres que toman TONIBRAL® deben suspender la lactancia ("dar el pecho" a su bebé).
- Si padece problemas de riñón, su médico decidirá la dosis apropiada para su condición. En este caso, su médico debe controlar periódicamente cómo funcionan sus riñones.
- Continúe tomando TONIBRAL® mientras lo beneficie. El médico debe evaluar su tratamiento periódicamente.
- Si usted toma demasiado TONIBRAL® o sobrepasa la dosis, llame a su médico o a un centro de intoxicaciones.
- Consulte con su médico en caso de que tenga dudas sobre el uso de este producto.

MODO DE CONSERVACIÓN

- Conserve TONIBRAL® en su envase original y a temperatura ambiente (menor a 30 °C)
- Mantenga TONIBRAL® lejos del alcance de los niños
- No utilice TONIBRAL® después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

EFFECTOS INDESEABLES


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

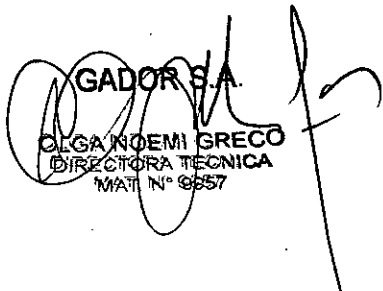
En general los efectos indeseables fueron de leves a moderados.

Los más frecuentes fueron vértigo (sensación que se mueven los objetos que nos rodean), dolor de cabeza, constipación, somnolencia (sentirse cansado o con sueño, o no poder mantener los ojos abiertos), presión alta, alergia al medicamento, alteraciones del

20

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 9857

7819

178

equilibrio (sentirse con inestabilidad), disnea (dificultad para respirar) y pruebas de función hepática alterada.

La enfermedad de Alzheimer se ha relacionado con depresión, ideación suicida y suicidio.

Se ha informado de la aparición de éstos acontecimientos en pacientes tratados con TONIBRAL®.

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

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

RECORDATORIO

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

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

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

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

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniácar
ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 2287

21

40

7819



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

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT

responde 0800-333-1234"

Fecha última revisión:

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957