



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **8987**

BUENOS AIRES, **31 JUL 2017**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002876-17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EDIVAN / MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA - DONEPEZILO CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 14 mg - DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg; MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 28 mg - DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg; aprobada por Certificado N° 58.295.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **8987**

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.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada EDIVAN / MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA - DONEPEZILO CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, MEMANTINA CLORHIDRATO



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **8987**.

LIBERACION PROLONGADA 14 mg - DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg;
MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 28 mg -
DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg, aprobada por Certificado N° 58.295
y Disposición N° 1316/17, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A.,
cuyos textos constan de fojas 231 a 248, para los rótulos, de fojas 168 a
215, para los prospectos y de fojas 216 a 230, para la información para
el paciente.

ARTICULO 2°.- Incorpórese en el Anexo II de la Disposición autorizante
1316/17 la información para el paciente autorizada por las fojas 216 a
220, de las aprobadas en el artículo anterior, las que integrarán el Anexo
de la presente.

ARTICULO 3°.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT N° 1316/17 los rótulos autorizados por las fojas 231, 234, 235,
240, 243 y 244 y los prospectos autorizados por las fojas 168 a 183, de
las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán el Anexo de la
presente.

ARTICULO 4°.- 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° 58.295 en los
términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° **8987**

ARTICULO 5º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002876-17-5

DISPOSICIÓN N° **8987**

Jfs

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



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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° **8.987** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 58.295 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: EDIVAN / MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA - DONEPEZILO CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 14 mg - DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg; MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 28 mg - DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N°1316/17.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002201-16-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1316/17 (rótulos y prospectos).- Información para el paciente: -----	Rótulos de fs. 231 a 248, corresponde desglosar fs. 231, 234, 235, 240, 243 y 244. Prospectos de fs. 168 a 215, corresponde desglosar de fs. 168 a 183. Información para el paciente de fs. 216 a



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

		230, corresponde desglosar de fs. 216 a 220.-
--	--	---

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 58.295 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **31 JUL 2017**

Expediente N° 1-0047-0000-002876-17-5

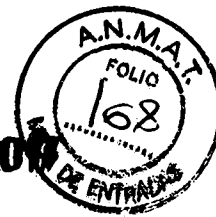
DISPOSICIÓN N° **8 987**

Jfs




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

8987



JUL 2019

PROYECTO DE PROSPECTO

EDIVAN

MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 14 mg

- DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg

MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 28 mg

- DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg

Cápsulas duras - Vía oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA:

Cada cápsula dura de **Edivan 14/10** contiene un comprimido recubierto de liberación prolongada de Memantina clorhidrato 14,0000 mg y granulado de Donepezilo clorhidrato 10,0000 mg (equivalentes a 10,4332 mg de Donepezilo clorhidrato monohidrato).

Cada cápsula dura contiene:

Cuerpo: Óxido de hierro amarillo (CI 77492) 0,1746 mg, Dióxido de titanio 1,7605 mg, Gelatina 70,2029 mg. *Tapa:* FD&C Azul N° 1 (CI 42090) 0,2000 mg, Dióxido de titanio 0,7537 mg, Gelatina 44,9084 mg.

Cada comprimido de Memantina clorhidrato contiene:

Memantina clorhidrato 14,0000 mg, Celulosa microcristalina 31,2500 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa K100M 53,0000 mg, Dióxido de silicio coloidal 0,5000 mg, Acido esteárico 1,2500 mg, Etilcelulosa dispersión 21,2500 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 7,9538 mg, Polietilenglicol 400 0,3981 mg, Polietilenglicol 8000 0,3981 mg.

Granulado de Donepezilo clorhidrato (mg/cápsula dura):

Donepezilo clorhidrato 10,0000 mg (equivalente a Donepezilo clorhidrato monohidrato 10,4332 mg), Manitol 136,9668 mg, Almidón pregelatinizado 13,0000 mg, Hidroxipropilcelulosa 15,6000 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,5000 mg, Ácido esteárico 2,5000 mg.

Cada cápsula dura de **Edivan 28/10** contiene dos comprimidos recubiertos de liberación prolongada de Memantina clorhidrato 14,0000 mg y granulado de Donepezilo clorhidrato 10,0000 mg (equivalentes a 10,4332 mg de Donepezilo clorhidrato monohidrato).

Cada cápsula dura contiene:

MONTE VERDE S.A.
FABR. FARM. A. FLORES
Co-Desarrolladora Técnica
Mat. Naz. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.496.367

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

987



Cuerpo: FD&C Azul N° 1 (CI 42090) 0,3145 mg, Dióxido de titanio 1,165 mg, Gelatina 70,6379 mg. *Cuerpo:* FD&C Azul N° 1 (CI 42090) 0,2000 mg, Dióxido de titanio 0,7537 mg, Gelatina 44,9084 mg.

Cada comprimido de Memantina clorhidrato contiene:

Memantina clorhidrato 14,0000 mg, Celulosa microcristalina 31,2500 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa K100M 53,0000 mg, Dióxido de silicio coloidal 0,5000 mg, Acido esteárico 1,2500 mg, Etilcelulosa dispersión 21,2500 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 7,9538 mg, Polietilenglicol 400 0,3981 mg, Polietilenglicol 8000 0,3981 mg.

Granulado de Donepezilo clorhidrato (mg/cápsula dura):

Donepezilo clorhidrato 10,0000 mg (equivalente a Donepezilo clorhidrato monohidrato 10,4332 mg), Manitol 136,9668 mg, Almidón pregelatinizado 13,0000 mg, Hidroxipropilcelulosa 15,6000 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,5000 mg, Ácido esteárico 2,5000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Memantina - Donepezilo: Medicamentos antidecimentales; anticolinesterásicos.

Código ATC: N06DA52

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Las cápsulas de EDIVAN contienen dos medicamentos activos: clorhidrato de memantina de liberación prolongada y clorhidrato de donepezilo. Se postula que cada uno de estos medicamentos tiene un mecanismo de acción diferente en la enfermedad de Alzheimer.

Memantina

Se ha planteado la hipótesis de que la activación persistente de los receptores de NMDA (N-metil D-aspartato) del sistema nervioso central por el aminoácido excitatorio glutamato contribuye a la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer.

Se postula que memantina ejerce su efecto terapéutico a través de su acción como antagonista no competitivo (canal abierto) de afinidad baja a moderada del receptor de NMDA que se une preferentemente a canales de cationes operados por el receptor NMDA. No hay evidencia de que memantina prevenga o retarde la neurodegeneración en pacientes con la enfermedad de Alzheimer.

MONTE VERDE S.A.
FABR. KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. N° 11562 Mat. Priv. 14123
DNI: 20.493.317

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

8987



Donepezilo

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 la neurotransmisión colinérgica. Se postula que donepezilo ejerce su efecto terapéutico mediante la mejora de la función colinérgica. Esto se logra mediante el aumento de la concentración de acetilcolina en el sistema nervioso central a través de la inhibición reversible de su hidrólisis por la acetilcolinesterasa. No hay evidencia de que donepezilo prevenga o retarde la neurodegeneración en pacientes con la enfermedad de Alzheimer.

FARMACOCINÉTICA:

La exposición (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) de memantina y donepezilo después de la administración en ayunas o con alimentos fue similar. Además, la exposición de memantina y donepezilo tras la administración como cápsulas intactas o el contenido de las cápsulas mezclado con alimentos, fue similar en sujetos sanos.

Clorhidrato de memantina

Memantina se absorbe bien tras la administración oral y tiene una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica. Se excreta principalmente inalterada en la orina y tiene una semivida terminal de eliminación de aproximadamente 60 a 80 horas. Tras la administración de múltiples dosis de clorhidrato de memantina de liberación prolongada, las concentraciones máximas se producen alrededor de 9-12 horas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan alrededor de 18 horas después de la administración con alimentos en comparación con aproximadamente 25 horas después de la administración con el estómago vacío.

El volumen medio de distribución de la memantina es 9-11 l/kg y la unión a proteínas plasmáticas es baja (45%). Memantina sufre metabolismo hepático parcial. La enzima CYP450 microsomal hepática no juega un papel significativo en el metabolismo de memantina.

Memantina se excreta predominantemente en orina, sin cambios, y tiene una semivida terminal de eliminación de alrededor de 60-80 horas. Alrededor del 48% del fármaco administrado se excreta sin cambios en la orina; el resto se convierte principalmente a tres metabolitos polares que poseen mínima actividad antagonista del receptor NMDA: el conjugado N-glucurónico, 6-hidroxi memantina, y memantina 1-nitroso-desaminada. Un 74% de la dosis administrada se excreta como la suma del fármaco original y el conjugado N-glucurónico. El aclaramiento renal implica la secreción tubular activa moderada por la reabsorción tubular dependiente del pH.

8987



Insuficiencia Renal: Tras la administración oral de clorhidrato de memantina en sujetos sanos versus sujetos con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina, $ClCr$, >50-80 ml/min), moderada ($ClCr$ 30 - 49 ml/min) y grave ($ClCr$ 5-29 ml/min), la media de $AUC_{0-\infty}$ aumentó un 4%, 60% y 115% en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. La semivida de eliminación terminal aumentó en un 18%, 41% y 95% en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos sanos.

Insuficiencia hepática: Tras la administración oral única de clorhidrato de memantina en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B, puntuación de 7-9), no hubo ningún cambio en la exposición de memantina (basado en $C_{m\acute{a}x}$ y AUC) en comparación con sujetos sanos. Sin embargo, la semivida de eliminación terminal aumentó alrededor en un 16% en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con los sujetos sanos. La farmacocinética de memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido evaluada.

Sexo: Las mujeres tuvieron aproximadamente una exposición 45% mayor que los hombres, pero no hubo diferencia en la exposición cuando se tuvo en cuenta el peso corporal.

Edad avanzada: La farmacocinética de memantina en sujetos jóvenes y personas de edad avanzada es similar.

Clorhidrato de donepezilo

La farmacocinética de donepezilo es lineal en un intervalo de dosis de 1-10 mg una vez al día. La tasa y grado de absorción de las cápsulas de clorhidrato de donepezilo no están influenciados por los alimentos.

Donepezilo se absorbe con una biodisponibilidad oral relativa de 100% y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 3 a 4 horas. La vida media de eliminación de donepezilo es de aproximadamente 70 horas, y la media del aclaramiento plasmático aparente (Cl/F) es 0,13-0,19 l/h/kg.

Tras la administración de dosis múltiples, donepezilo se acumula en el plasma por 4-7 veces, y se alcanza el estado de equilibrio dentro de los 15 días. El volumen de distribución en estado estacionario es de 12 -16 l/kg. La unión de donepezilo a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente 96%, sobre todo con albúmina (aproximadamente 75%) y con la glicoproteína alfa-1-ácida (alrededor del 21%) en el intervalo de concentraciones de 2-1000 ng/ml.

El donepezilo se excreta por un lado en la orina intacto y a su vez se metaboliza ampliamente a cuatro metabolitos principales, dos de los cuales son conocidos por ser activos, y una serie de metabolitos menores, no todos los cuales han sido identificados. El donepezilo es metabolizado por las isoenzimas 2D6 y 3A4 del CYP450 y sufre glucuronidación.

Tras la administración de donepezilo marcado con C¹⁴, la radiactividad del plasma, expresada como un porcentaje de la dosis administrada, estaba presente principalmente como donepezilo intacto (53%) y como donepezilo 6-O-desmetil (11%), del cual se ha reportado que inhibe la acetilcolinesterasa en la misma medida que donepezilo *in vitro* y se encontró en el plasma en concentraciones iguales a aproximadamente el 20% de donepezilo. Aproximadamente el 57% y el 15% de la radioactividad total se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, durante un período de 10 días, mientras que el 28% permaneció no recuperado, con aproximadamente 17% de la dosis de donepezilo recuperado en la orina como fármaco inalterado.

El examen del efecto del genotipo CYP2D6 en pacientes con Alzheimer mostró diferencias en los valores de aclaramiento entre subgrupos genotipo CYP2D6. En comparación con los metabolizadores rápidos, los metabolizadores pobres tenían un aclaramiento 31,5% más lento y los metabolizadores ultrarrápidos mostraron un aclaramiento 24% más rápido. Estos resultados sugieren que CYP2D6 tiene un papel menor en el metabolismo de donepezilo.

Insuficiencia Renal: En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (ClCr <18 ml/min/1,73 m²) la eliminación de clorhidrato de donepezilo no difirió en relación a sujetos sanos.

Enfermedad hepática: En pacientes con cirrosis alcohólica estable, el aclaramiento renal de clorhidrato de donepezilo se redujo en un 20% con respecto al de sujetos sanos.

Edad: Ningún estudio farmacocinético formal se llevó a cabo para examinar las diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética del clorhidrato de donepezilo. El análisis farmacocinético poblacional sugiere que el aclaramiento de donepezilo en pacientes disminuye al aumentar la edad. Cuando se compara con sujetos de 65 años de edad, los sujetos de 90 años de edad tienen una reducción del 17% en el aclaramiento, mientras que los sujetos de 40 años de edad tienen un aumento del 33% en el aclaramiento. El efecto de la edad sobre el aclaramiento de donepezilo puede no ser clínicamente significativo.

Género y Raza: No se realizó ningún estudio farmacocinético específico para investigar los efectos de género y raza en la disponibilidad de clorhidrato de

4

MONTE VERDE S.A.
Farm. MARINA A. FLORES
Colectora Técnica
Mat. Naz. 1982 Del. Prev. 14128
DNI 20.400.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

8987



donepezilo. Sin embargo, análisis farmacocinéticos retrospectivos y análisis farmacocinéticos poblacionales de concentraciones plasmáticas de donepezilo medidas en pacientes con enfermedad de Alzheimer sugieren que el género y la raza (japoneses y caucásicos) no afectan el aclaramiento de clorhidrato de donepezilo en un grado importante.

Peso corporal: Hubo una relación observada entre el peso corporal y el aclaramiento. En el rango de peso corporal de 50 kg a 110 kg, el aclaramiento aumentó de 7,77 l/h a 14,04 l/h, con un valor de 10 l/h para individuos de 70 kg.

INDICACIONES:

EDIVAN está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a grave, en pacientes en tratamiento ya establecido con clorhidrato de donepezilo.

POSOLOGÍA:

La dosis recomendada de EDIVAN es de 28 mg/10 mg una vez al día.

Para los pacientes estabilizados con donepezilo que no reciben memantina actualmente:

Iniciar el tratamiento con la menor dosis de la combinación disponible, administrada una vez al día por la noche. La dosis debe aumentarse, hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 28 mg/10 mg una vez al día.

El intervalo mínimo recomendado entre los aumentos de dosis es de una semana. La dosis debe ser aumentada solamente si la dosis anterior ha sido bien tolerada. La dosis máxima es de 28 mg/10 mg una vez al día.

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:

Los pacientes pueden cambiarse a EDIVAN 28 mg/10 mg, tomado una vez al día por la noche.

El paciente debe comenzar a tomar EDIVAN el día siguiente a las últimas dosis de memantina y donepezilo administradas en forma separada.

Si un paciente olvida una dosis única de EDIVAN, la próxima dosis debe tomarse según lo previsto, sin duplicar la dosis.

EDIVAN puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de EDIVAN deben tragarse enteras.

MONTE VERDE S. A.
FARM. KARINA A. FLORES
C.O.D. para Terapia
Mat. N.º 11562 - Prov. 14125
DNI 20.481.307

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

8987



En aquellos pacientes que presentan dificultades para deglutir la cápsula entera, se puede abrir la misma y mezclar el contenido con alimentos semisólidos. El contenido debe tragarse entero, sin masticar ni triturar.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave

Para los pacientes estabilizados con donepezilo que no reciben memantina actualmente:

Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 5-29 ml/min, basado en la ecuación de Cockcroft-Gault), deben iniciar el tratamiento con la menor dosis de la combinación disponible. La dosis debe aumentarse hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 14 mg /10 mg/día, por la noche después de un mínimo de una semana.

Para pacientes estabilizados con donepezilo y memantina por separado:

Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 5-29 ml/min, basado en 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 donepezilo 10 mg, pueden cambiarse a EDIVAN 14 mg/10 mg, una vez al día.

CONTRAINDICACIONES:

EDIVAN está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a: clorhidrato de memantina, clorhidrato de donepezilo, derivados de piperidina o cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación.

ADVERTENCIAS:

Anestesia

El clorhidrato de donepezilo, como un inhibidor de la colinesterasa, es probable que exacerbe la relajación muscular de tipo succinilcolina durante la anestesia.

Afecciones cardiovasculares

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre los nodos sinusal y auriculoventricular. Este efecto puede manifestarse como bradicardia o bloqueo cardíaco en pacientes con y sin alteraciones subyacentes conocidas de la conducción cardíaca. Se informaron episodios de síncope asociados al uso de clorhidrato de donepezilo.

Úlcera péptica y hemorragia digestiva

MONTE VERDE S.A.
Farm. NERINA A. FERRÉS
Co-Distributora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

A través de su acción principal, se puede esperar que los inhibidores de la colinesterasa incrementen la secreción de ácido gástrico debido al aumento de la actividad colinérgica. En estudios clínicos no se demostró un aumento en la incidencia ya sea de úlcera péptica o bien de hemorragia gastrointestinal. Los pacientes tratados con EDIVAN deben someterse a un seguimiento estrecho para detectar síntomas de sangrado gastrointestinal activo u oculto, especialmente los que están en mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, los que tienen antecedentes de enfermedad ulcerosa o los que reciben medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en forma concomitante.

Náuseas y vómitos

Se ha demostrado que, cuando se inicia, como una consecuencia previsible de sus propiedades farmacológicas, el clorhidrato de donepezilo produce diarrea, náuseas y vómitos. Aunque en la mayoría de los casos, estos efectos fueron leves y transitorios, a veces de una a tres semanas, y se resolvieron durante el uso continuado de clorhidrato de donepezilo, los pacientes deben someterse a un seguimiento estrecho al inicio del tratamiento.

Afecciones genitourinarias

Los medicamentos colinomiméticos podrían causar obstrucción en la salida de la vejiga, aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo.

Las condiciones que elevan el pH de la orina pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina dando lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de la misma.

Convulsiones

Se cree que los medicamentos colinomiméticos, que incluyen el clorhidrato de donepezilo, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad convulsiva también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Afecciones pulmonares

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deberán prescribirse con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

PRECAUCIONES:

Embarazo

No hay estudios adecuados y/o bien controlados con clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo solos o en combinación en mujeres embarazadas.



EDIVAN debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial sobre la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de memantina, donepezilo o sus metabolitos en la leche materna. Tampoco hay datos sobre sus posibles efectos sobre el lactante amamantado, ni en la producción de leche.

La indicación de EDIVAN debe basarse en los beneficios para la salud materna y los posibles riesgos en el desarrollo y la salud del lactante.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EDIVAN en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

La mayoría de las personas con enfermedad de Alzheimer son mayores de 65 años. Los datos de seguridad relacionados al uso de EDIVAN descriptos en reacciones adversas, se obtuvieron de estos pacientes. No hubo diferencias clínicamente significativas en la mayoría de los eventos adversos reportados en pacientes ≥ 65 años y < 65 años.

Insuficiencia renal

Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave. 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. EDIVAN no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

INTERACCIONES:

Uso de memantina con medicamentos que alcalinizan la orina

El aclaramiento de memantina se redujo en aproximadamente un 80% bajo condiciones de orina alcalina a pH 8. Por lo tanto, alteraciones de pH de la orina hacia la condición alcalina pueden conducir a una acumulación del fármaco con un posible aumento de las reacciones adversas. El pH de la orina se ve alterado por la dieta, los fármacos (por ejemplo, inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y el estado clínico del paciente (por ejemplo, acidosis tubular renal o infecciones graves del tracto urinario). Por lo tanto, memantina se debe utilizar con precaución bajo estas condiciones.

8987



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

El uso combinado de clorhidrato de memantina con otros antagonistas de NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano) no se ha evaluado de forma sistemática y su uso debe enfocarse con cautela.

Uso de memantina con inhibidores de la colinesterasa

La administración concomitante de memantina con el clorhidrato de donepezilo (inhibidor de la acetilcolinesterasa) no afectó la farmacocinética de memantina ni donepezilo. Además, la memantina no afectó la inhibición de la acetilcolinesterasa por donepezilo.

Efecto de la memantina en el metabolismo de otros fármacos

Los estudios *in vitro* realizados con sustratos marcadores de enzimas CYP450 (CYP1A2, -2A6, -2C9, -2D6, -2E1, -3A4) mostraron una inhibición mínima de estas enzimas por la memantina. Además, los estudios *in vitro* indican que en concentraciones superiores a las asociadas con la eficacia, la memantina no induce las isoenzimas CYP1A2, -2C9, -2E1 y -3A4/5 del citocromo P450. No se esperan interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por estas enzimas.

Memantina no afectó a la farmacocinética del bupropión como sustrato de CYP2B6 o de su metabolito hidroxibupropión. Por otra parte, la memantina no afectó a la farmacocinética o la farmacodinamia de la warfarina según la evaluación de la RIN de protrombina.

Efecto de otros fármacos sobre memantina

Memantina se elimina principalmente por vía renal y no se espera que los fármacos que son sustratos y/o inhibidores del sistema CYP450 puedan alterar la farmacocinética de memantina. Una sola dosis de bupropión no afectó a la farmacocinética de memantina en estado estable.

Drogas Eliminadas vía renal

Debido a que la memantina se elimina en parte por la secreción tubular, la coadministración de fármacos que utilizan el mismo sistema catiónico renal, incluyendo hidroclorotiazida (HCTZ), triamtireno (TA), la metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, y la nicotina, potencialmente podría resultar en niveles plasmáticos alterados de ambos agentes.

Además, la coadministración de clorhidrato de memantina con el fármaco antidiabético glibenclamida + metformina clorhidrato, no afectó la farmacocinética de memantina, metformina y glibenclamida. Además, la memantina no modificó el efecto hipoglucemiante en suero de estos fármacos, lo que indica la ausencia de una interacción farmacodinámica.

Drogas altamente unidas a proteínas plasmáticas

MONTE VERDE S.A.
FARMACIA ALFONSO
Calle Comercio, San José
Mat. No. 11502 - Tel. 2222-1411
DNI 20 107

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

8987



Debido a que la unión a proteínas plasmáticas de la memantina es baja (45%) una interacción con medicamentos que son altamente ligados a las proteínas plasmáticas, como la warfarina y digoxina, es poco probable.

Efecto de otros medicamentos sobre el metabolismo de donepezilo

Los inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y CYP2D6 (por ejemplo, quinidina), inhiben el metabolismo de donepezilo *in vitro*. Se desconoce si hay un efecto clínico de la quinidina. Los inductores de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) pueden aumentar la tasa de eliminación de donepezilo.

Uso de donepezilo con anticolinérgicos

Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa, que incluyen clorhidrato de donepezilo, tienen el potencial de interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

Uso de donepezilo con colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa

Se puede esperar un efecto sinérgico cuando se administran inhibidores de la colinesterasa, que incluyen clorhidrato de donepezilo, concomitantemente con succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos como el betanecol.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo de clorhidrato de donepezilo

Un pequeño efecto en los inhibidores de CYP2D6 se identificó en un análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmáticas de donepezilo medidos en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. El aclaramiento de donepezilo se redujo en aproximadamente 17%. Este resultado es consistente con la conclusión de que CYP2D6 es una vía metabólica menor de donepezilo. Estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo de clorhidrato de donepezilo no se ve afectado significativamente por la administración concurrente de digoxina o cimetidina. Un estudio *in vitro* demostró que el donepezilo no fue un sustrato de la glicoproteína-P.

Drogas altamente unidas a proteínas

En estudios de desplazamiento de drogas, clorhidrato de donepezilo en concentraciones de 0.3-10 mcg/ml no afectó la unión de furosemida, digoxina, y warfarina con la albúmina. Del mismo modo, la unión de clorhidrato de donepezilo a la albúmina humana no fue afectada por la furosemida, digoxina, y warfarina.

REACCIONES ADVERSAS:

8987



Clorhidrato de Memantina

Las reacciones adversas más frecuentes con clorhidrato de memantina de liberación prolongada observadas en estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave fueron: cefalea, diarrea, y mareos. Otras reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ fueron:

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos.

Infecciones e Infestaciones:

Gripe.

Estudios complementarios:

Aumento de peso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Dolor de espalda.

Trastornos del sistema nervioso:

Cefalea, mareos, somnolencia.

Trastornos psiquiátricos:

Ansiedad, depresión, agresividad.

Trastornos renales y urinarios:

Incontinencia urinaria.

Trastornos Vasculares:

Hipertensión, hipotensión.

Clorhidrato de Donepezilo

Las reacciones adversas más frecuentes informadas con clorhidrato de donepezilo en estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave fueron diarrea, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis. Las reacciones adversas más frecuentes informadas con clorhidrato de donepezilo en los estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada fueron insomnio, calambres musculares y fatiga.

Otras reacciones adversas en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa que ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y fueron más frecuentes que placebo:

Organismo en su totalidad:

Accidente, infección, cefalea, dolor, dolor de espalda, fiebre, dolor torácico

Sistema Cardiovascular:

Hipertensión, hemorragia, síncope.

Sistema Digestivo:

Diarrea, vómitos, anorexia, náusea.

Sistema hemático y linfático:

Equimosis.

Sistemas metabólico y nutricional:

Aumento de creatina fosfoquinasa, deshidratación, hiperlipidemia.

Sistema nervioso:

MONTE VERDE S.A.
FARMACIA ALFONSO
CALLE 100 No. 14128
Mat. No. 1002 P. No. 14128
DNI 20.495.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

8987



Insomnio, hostilidad, nerviosismo, alucinaciones, somnolencia, mareos, depresión, confusión, labilidad emocional, trastorno de la personalidad.

Piel y anexos:

Eczema.

Sistema urogenital:

Incontinencia urinaria.

Otras reacciones:

Se identificaron las reacciones adversas siguientes durante el uso de clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente para una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Clorhidrato de memantina

Insuficiencia renal aguda, agranulocitosis, insuficiencia cardiaca congestiva, hepatitis, leucopenia (que incluye neutropenia), pancreatitis, pancitopenia, síndrome de Stevens Johnson, ideación suicida, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

Clorhidrato de donepezilo

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

SOBREDOSIS:

El clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo son los dos principios activos de EDIVAN. No se conoce antídoto específico para la sobredosis de clorhidrato de memantina; sin embargo, la eliminación de memantina se puede aumentar mediante acidificación de la orina. Pueden utilizarse anticolinérgicos terciarios tales como atropina como antídoto para la sobredosis de clorhidrato de donepezilo. En el manejo de casos de sobredosis, considerar la posibilidad de múltiples medicamentos asociados. En general, deben utilizarse medidas de apoyo, y el tratamiento debe ser sintomático.

Memantina clorhidrato

Los signos y síntomas que más a menudo acompañan a la sobredosificación, solos o en combinación con otros fármacos y/o alcohol, incluyen: agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el ECG, aumento de la presión arterial, letargo, pérdida de la conciencia, psicosis, agitación,

8987



movimiento enlentecido, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. La ingestión más grande conocida de memantina en todo el mundo fue de 2 gramos en un individuo que tomó memantina en combinación con medicamentos antidiabéticos no especificados. Esta persona padeció coma, diplopía y agitación, pero posteriormente se recuperó.

En un paciente que participó en un ensayo clínico y que ingirió 112 mg diarios de memantina ER por 31 días se observó ácido úrico sérico elevado, fosfatasa alcalina sérica elevada y recuento de plaquetas disminuido.

No se observaron víctimas mortales con sobredosis de memantina sola. Se informó un desenlace mortal como muy raro cuando memantina se ingirió como parte de una sobredosis con múltiples fármacos; en ese contexto, no quedó clara la relación entre memantina y el desenlace mortal.

Clorhidrato de donepezilo

La sobredosificación con inhibidores de la colinesterasa puede dar lugar a una crisis colinérgica caracterizada por náuseas graves, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso, y convulsiones. El aumento de la debilidad muscular es una posibilidad y puede resultar en la muerte si están involucrados los músculos respiratorios. Pueden utilizarse anticolinérgicos terciarios tales como atropina como antídoto para sobredosis de clorhidrato de donepezilo. Se recomienda sulfato de atropina intravenoso titulado al efecto: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg IV con dosis posteriores sobre la base de la respuesta clínica. Se informaron respuestas atípicas en la presión arterial y la frecuencia cardíaca con otros colinomiméticos cuando se coadministran con anticolinérgicos cuaternarios tales como glicopirrolato. No se sabe si el clorhidrato de donepezilo y/o sus metabolitos pueden eliminarse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

Los signos de toxicidad relacionados con la dosis en animales incluyeron movimiento espontáneo reducido, posición prona, tambaleo, lagrimeo, convulsiones clónicas, respiración deprimida, salivación, miosis, temblores, fasciculación y menor temperatura de la superficie corporal.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

MONTE VERDE S.A.
Calle 14 de Julio 14123
Mat. No. 11532 Mat. No. 14123
CUI 20.496.217

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

8987



ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Mantener en su envase original, proteger de la humedad, y conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 10, 20 y 30 cápsulas duras.

Cada cápsula dura de **Edivan 14/10** contiene un comprimido recubierto de liberación prolongada de Memantina clorhidrato 14,0000 mg y granulado de Donepezilo clorhidrato 10,0000 mg (equivalentes a 10,4332 mg de Donepezilo clorhidrato monohidrato).

Cada cápsula dura de **Edivan 28/10** contiene dos comprimidos recubiertos de liberación prolongada de Memantina clorhidrato 14,0000 mg y granulado de Donepezilo clorhidrato 10,0000 mg (equivalentes a 10,4332 mg de Donepezilo clorhidrato monohidrato).

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO APROBADO POR LA ANMAT

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°.: 58.295

LABORATORIO: Monte Verde S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur - Farmacéutica.

MONTE VERDE S.A.
Farm. M.V. S.A. F. 0000
Co-Directora Técnica
Mat. N°: 17582 Mat. Prov. 14128
DNI 26.400.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

8987



ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento Pocito, Provincia de San Juan (Monte Verde S.A.).

Fecha de la última revisión:

MONTE VERDE S.A.
CALLE DEL CARMEN AL 14120
COMISIÓN TÉCNICA
Mat. Nac. 14120 Inst. Prov. 14120
DNI 20 48 1097

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandre
APODERADA

898



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

EDIVAN
MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 14 mg
- DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg

VENCIMIENTO:

LOTE:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

Handwritten mark

Handwritten signature
MONTE VERDE S.A.
FARMACIA S.A. P. 12345
CALLE 12345
Mat. N. 1234567890
D.H. 20/10/2017

Handwritten signature
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

8987



PROYECTO DE RÓTULO

EDIVAN
MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 14 mg
- DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg
Cápsulas duras - Vía oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

CONTENIDO: Envase conteniendo 10 cápsulas duras, conteniendo un comprimido recubierto de liberación prolongada de Memantina clorhidrato 14,0000 mg y granulado de Donepezilo clorhidrato 10,0000 mg (equivalentes a 10,4332 mg de Donepezilo clorhidrato monohidrato).

FÓRMULA:

Cada cápsula dura de Edivan 14/10 contiene:

Memantina clorhidrato	14,0000	mg
Donepezilo clorhidrato monohidrato	10,4332	mg
(equivalente a Donepezilo clorhidrato	10,0000	mg)
Celulosa microcristalina	31,2500	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K100	53,0000	mg
Dióxido de silicio coloidal	2,0000	mg
Ácido esteárico	3,7500	mg
Etilcelulosa dispersión	21,2500	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	7,9538	mg
Polietilenglicol 400	0,3981	mg
Polietilenglicol 8000	0,3981	mg
Manitol	136,9668	mg
Almidón pregelatinizado	13,0000	mg
Hidroxipropilcelulosa	15,6000	mg
FD&C Azul N°1 (CI 42090)	0,2000	mg
Dióxido de titanio	2,5142	mg
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,1746	mg
Gelatina	115,1113	mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Mantener en su envase original, proteger de la humedad, y conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

[Handwritten signature]
Mat. N° 2012-00000000

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

8987



VENCIMIENTO:

LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO NR.: 58.295

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan (Monte Verde S.A.).

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

NOTA: mismo texto se utilizará para las presentaciones de 20 y 30 cápsulas duras, conteniendo granulado de donepezilo y memenatina de liberación prolongada.

MONTE VERDE S.A.
FARMACIA
CALLE 8, POCITO, SAN JUAN, ARGENTINA
Mat. N° 14126
C.I.B. 20400007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

8987



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

EDIVAN

**MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 28 mg
- DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg**

VENCIMIENTO:

LOTE:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

[Handwritten signature]
MONTE VERDE S.A.
Calle 100 No. 14125
Mayaguez, P.R.
Tel: 787-491-1007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA
[Handwritten signature]

PROYECTO DE RÓTULO

8987



EDIVAN MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 28 mg – DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg Cápsulas duras – Vía oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

CONTENIDO: Envase conteniendo 10 cápsulas duras conteniendo dos comprimidos recubiertos de liberación prolongada de Memantina clorhidrato 14,0000 mg y granulado de Donepezilo clorhidrato 10,0000 mg (equivalentes a 10,4332 mg de Donepezilo clorhidrato monohidrato).

FÓRMULA:

Cada cápsula dura de Edivan 28/10 contiene:

Memantina clorhidrato	28,0000	mg
Donepezilo clorhidrato monohidrato	10,4332	mg
(equivalente a Donepezilo clorhidrato	10,0000	mg
Celulosa microcristalina	62,5000	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa K100	106,0000	mg
Dióxido de silicio coloidal	2,5000	mg
Ácido esteárico	5,0000	mg
Etilcelulosa dispersión	42,5000	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	15,9075	mg
Polietilenglicol 400	0,7963	mg
Polietilenglicol 8000	0,7963	mg
Manitol	136,9668	mg
Almidón pregelatinizado	13,0000	mg
Hidroxipropilcelulosa	15,6000	mg
FD&C Azul N°1 (CI 42090)	0,5145	mg
Dióxido de titanio	1,9392	mg
Gelatina	115,5463	mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Mantener en su envase original, proteger de la humedad, y conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

17

MONTE VERDE S.A.
Mat. N.º 10.412.128
D.º 20.433.977

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

8987



VENCIMIENTO:

LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO NR.: 58.295

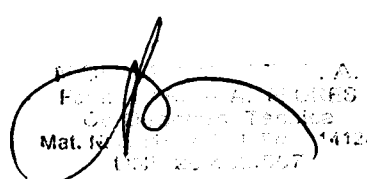
LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan (Monte Verde S.A.).

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

NOTA: mismo texto se utilizará para las presentaciones de 20 y 30 cápsulas duras, conteniendo granulado de donepezilo y memenatina de liberación prolongada.


FARMACIA MONTE VERDE S.A.
Calle 8, Pocito, San Juan, Argentina
Mat. N° 14125

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

8987



INFORMACION PARA EL PACIENTE

EDIVAN

MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 14 mg

- DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg

MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 28 mg

- DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg

Cápsulas duras – Vía oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es y para qué se utiliza EDIVAN?
- 2- Antes de usar EDIVAN
- 3- ¿Cómo tomar EDIVAN?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1-¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA EDIVAN?

EDIVAN es un medicamento utilizado para tratar la demencia moderada a grave en personas con enfermedad de Alzheimer. EDIVAN contiene 2 medicamentos: clorhidrato de memantina, neuroprotector (antagonista de los receptores NMDA), y clorhidrato de donepezilo (inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa). EDIVAN es para personas que pueden tomar ciertas dosis de clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo.

No se sabe si EDIVAN es seguro y eficaz en niños.

2- ANTES DE USAR EDIVAN

MONTE VERDE S. A.
FABR. FARMACIA A. FLORES
Compañía Técnica
Mat. No. 1.152 Exp. Prov. 14125
CIB 20.48.1.307

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

No debe tomar EDIVAN si:

Tiene alergia a clorhidrato de memantina, clorhidrato de donepezilo, medicamentos que contienen piperidinas o cualquiera de los componentes de EDIVAN.

Tenga especial cuidado:

Antes de tomar EDIVAN, háblele a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, que incluyen si usted:

- tiene problemas de corazón, que incluyen latidos irregulares, lentos o rápidos
- tiene asma o problemas pulmonares
- tiene convulsiones
- tiene úlceras estomacales
- tiene problemas de vejiga o renales
- tiene problemas hepáticos
- será sometido a procedimientos quirúrgicos, dentales, u otros procedimientos médicos programados en los que puede utilizarse anestesia
- tiene cualquier otra afección médica
- está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si EDIVAN puede dañar al bebé por nacer.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si EDIVAN pasa a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si usted toma EDIVAN.

Háblele a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos con y sin receta, vitaminas y suplementos herbales.

Sepa los medicamentos que toma. Lleve consigo una lista de ellos para mostrar a su médico o farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

3- ¿CÓMO TOMAR EDIVAN?

Tome EDIVAN exactamente como su médico le indique que lo tome.

- No cambie su dosis o deje de tomar EDIVAN sin consultar a su médico.
- Tome EDIVAN por vía oral 1 vez cada noche antes de ir a la cama.
- Tome EDIVAN con o sin las comidas.
- Las cápsulas de EDIVAN deben tragarse enteras.
- En aquellos pacientes que presentan dificultades para deglutir la cápsula entera, se puede abrir la misma y mezclar el contenido con alimentos

semisólidos. Es importante que una vez mezclado, el contenido se trague entero, sin masticar ni triturar.

- Si usted olvida una dosis, tome EDIVAN en su próxima dosis programada. No tome 2 dosis de EDIVAN al mismo tiempo.
- No utilice ninguna cápsula de EDIVAN que esté dañada o muestre signos de deterioro.
- Si usted toma demasiado EDIVAN, llame a su médico o centro de control de intoxicaciones, o vaya a la sala de emergencia del hospital más cercano.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

EDIVAN puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:

- Problemas musculares, si usted necesita anestesia.
- Pulso cardiaco lento y desmayo. Esto ocurre más a menudo en personas con problemas del corazón. Llame al médico de inmediato si el paciente se desmaya mientras toma EDIVAN.
- Mayor cantidad de ácido en el estómago. Esto aumenta el riesgo de úlceras y hemorragias especialmente cuando se toma EDIVAN. El riesgo es mayor en los pacientes que tenían úlceras, o toman aspirina u otros AINES (antiinflamatorios no esteroideos).
- Náuseas y vómitos.
- Dificultad para orinar.
- Convulsiones.
- Empeoramiento de problemas pulmonares en personas con asma u otra enfermedad pulmonar.

Los efectos secundarios más comunes de clorhidrato de memantina incluyen:

- Cefalea
- Diarrea
- Mareos

Los efectos secundarios más comunes de donepezilo incluyen:

- Diarrea
- Falta de ganas de comer (anorexia)
- Moretones

8987



Dígale a su médico si presenta cualquier efecto secundario que le molesta que no desaparece. Estos no son todos los efectos secundarios posibles de EDIVAN. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para obtener consejo médico sobre efectos secundarios. Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

Mantener en su envase original, proteger de la humedad, y conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

- Los principios activos de EDIVAN son memantina clorhidrato y donepezilo clorhidrato.

- Los demás componentes son:

MONTE VERDE S.A.
FARMACIA S.A. POSADAS
Calle 14 de Mayo 14125
Mat. N.º 14125
Cív. 201001007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



8987

Para Edivan 14/10: celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa K100, dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, etilcelulosa dispersión, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 400, polietilenglicol 8000, manitol, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa, FD&C Azul N° 1 (CI 42090), dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo (CI 77492) y gelatina.

Para Edivan 28/10: celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa K100, dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, etilcelulosa dispersión, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 400, polietilenglicol 8000, manitol, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa, FD&C Azul N° 1 (CI 42090), dióxido de titanio y gelatina.

Presentación:

Envases conteniendo 10, 20 y 30 cápsulas duras, conteniendo granulado de donepezilo clorhidrato y comprimidos recubiertos de liberación prolongada de memantina clorhidrato.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO APROBADO POR LA ANMAT

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 58.295

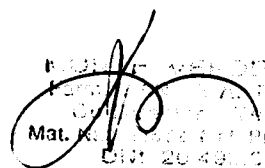
LABORATORIO: Monte Verde S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur - Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan (Monte Verde S.A.).

Fecha de la última revisión:


MONTE VERDE S.A.
FARMACIA S.R.L.
CALLE 8, POCITO, PROV. SAN JUAN
Mat. N. 14128
CIVIL 20491297


MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA