



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **3 1 6 0**

BUENOS AIRES, **1 8 JUN 2010**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012.608-09-2 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 una nueva presentación de venta tipo multiempaque o kit o pack con cambio de nombre y modificación de prospectos para las especialidades medicinales denominadas DINKEL / DONEPECILO CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5mg y 10mg, Certificado 54.906; TONIBRAL / MEMANTINA CLORHIDRATO, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10mg, certificado Nº 52.407.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición Nº 855/89 y 857/89 de la Ex-subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para nueva presentación en cuanto a empaque conjunto de 2 (dos) especialidades medicinales ya autorizados para la venta individualmente, con un nombre que refleja la asociación y rótulos y prospectos que incluye a los ya autorizados la posología específica para la indicación que se propone: Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer grado moderado a severo. En pacientes con tratamiento ya establecido a base de la monoterapia con donepecilo o memantina y se pretenda asociarlas.

M
b
H



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN Nº **3 1 6 0**

Que los proyectos de prospectos presentados se adecuan a la normativa aplicable, Ley 16463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N° 5904/96 y 2349/97.

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 a fojas 256 y 257 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. -Autorízase a la firma GADOR S.A. titular de las especialidades medicinales denominadas DINKEL / DONEPECILO CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5mg y 10mg, Certificado 54.906; TONIBRAL / MEMANTINA CLORHIDRATO, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10mg, certificado N° 52.407, para su utilización las nuevas presentaciones de venta Multiempaque, Kit o Pack. que se denominarán: TONIBRAL MD 10/5 en envases conteniendo: 56

M
H
A



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN Nº 3 1 6 0

comprimidos recubiertos de memantina 10mg más 28 comprimidos recubiertos de donepecilo 5mg (en 4 blisters de 7 comprimidos recubiertos de donepecilo más 14 comprimidos recubiertos de memantina) y TONIBRAL MD 10/10 en envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos de memantina 10mg más 28 comprimidos recubiertos de donepecilo 10mg (en 4 blisters de 7 comprimidos recubiertos de donepecilo más 14 comprimidos recubiertos de memantina).

ARTÍCULO 2º.-Acéptanse para el Multiempaque kit o pack los rótulos de fojas 18 a 23, 53 a 58, 88 a 93 y prospectos de fojas 166 a 255 que integran el Anexo de Autorización de Modificaciones de la presente las fojas 18 a 23 (rótulos) y fojas 166 a 195 (prospectos).

ARTICULO 3º. - Autorízase el texto del Anexo de Autorización de Modificación el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y los que deberán agregarse a los Certificados Nros 54.906 y 52.407 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese Departamento de Registro a sus efectos, Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con el Anexo de Autorización de Modificación junto con los proyectos de prospectos protocolizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-012.608-09-2

DISPOSICION Nº: 3 1 6 0

m.b.

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 3160, a los efectos de su anexo en los Certificados de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.906 y 52.407 de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A. la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: DINKEL / DONEPECILO CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5mg y 10mg, certificado N° 54.906; disposición N° 518/09, autorizado por expediente N° 1-0047-0000-007796-08-1

Nombre Comercial/Genérico/s: TONIBRAL / MEMANTINA CLORHIDRATO , COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10mg, certificado N° 52.407, disposición N° 4787/05, autorizado por expediente N° 1-0047-0000-012.887-04-7.

DATO IDENTIFICATORIO NUEVO A INCORPORAR A LO YA AUTORIZADO	DETALLE DE NUEVA AUTORIZACIÓN
Nueva Presentación	<p><u>TONIBRAL MD 10/5</u>: envases conteniendo: 56 comprimidos recubiertos de memantina 10mg más 28 comprimidos recubiertos de donepecilo 5mg (en 4 blisters de 7 comprimidos recubiertos de donepecilo más 14 comprimidos recubiertos de memantina).-----</p> <p><u>TONIBRAL MD 10/10</u>: envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos de memantina 10mg más 28 comprimidos recubiertos de donepecilo 10mg (en 4 blisters de 7 comprimidos recubiertos de donepecilo más 14</p>

M
H



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

	comprimidos recubiertos de memantina).-----
Cambio de Nombre:	TONIBRAL MD 10/5 TONIBRAL MD 10/10
Cambio de rótulos y prospectos.	Rótulos de fojas 18 a 23, 53 a 58, 88 a 93 y prospectos de fojas 166 a 255, a desglosar de fojas 18 a 23 para rótulos y de fojas 166 a 195 para los prospectos.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a GADOR S.A. titular del certificado de Autorización N° 54.906 y 52.407 en la Ciudad de Buenos Aires, a los

18 JUN 2010

Expediente N° 1-0047-0000-012.608-09-2

DISPOSICION N° **3160**

m.b.

M
h

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3160**, a los efectos de su anexo en los Certificados de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.407 y 54.906, de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A. la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: DINKEL / DONEPECILO CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5mg y 10mg, certificado N° 54.906; disposición N° 518/09, autorizado por expediente N° 1-0047-0000-007796-08-1

Nombre Comercial/Genérico/s: TONIBRAL / MEMANTINA CLORHIDRATO , COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10mg, certificado N° 52.407, disposición N° 4787/05, autorizado por expediente N° 1-0047-0000-012.887-04-7.

DATO IDENTIFICATORIO NUEVO A INCORPORAR A LO YA AUTORIZADO	DETALLE DE NUEVA AUTORIZACIÓN
Nueva Presentación	<u>TONIBRAL MD 10/5</u> : envases conteniendo: 56 comprimidos recubiertos de memantina 10mg más 28 comprimidos recubiertos de donepecilo 5mg (en 4 blisters de 7 comprimidos recubiertos de donepecilo más 14 comprimidos recubiertos de memantina).----- <u>TONIBRAL MD 10/10</u> : envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos de memantina 10mg más 28 comprimidos recubiertos de donepecilo 10mg (en 4 blisters de 7 comprimidos recubiertos de donepecilo más 14

m
H



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

	comprimidos recubiertos de memantina).-----
Cambio de Nombre:	TONIBRAL MD 10/5 TONIBRAL MD 10/10
Cambio de rótulos y prospectos.	Rótulos de fojas 18 a 23, 53 a 58, 88 a 93 y prospectos de fojas 166 a 255, a desglosar de fojas 18 a 23 para rótulos y de fojas 166 a 195 para los prospectos.-----

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a GADOR S.A. titular del certificado de Autorización N° 52.407 y 54.906 en la Ciudad de Buenos Aires, a los

18 JUN 2010

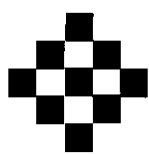
Expediente N° 1-0047-0000-012.608-09-2

DISPOSICION N° **3160**

m.b.

M
4

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Gador S.A.

3160



Proyecto de Rotulo

TONIBRAL MD® 10/5

MEMANTINA 10 mg - DONEPECILO 5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: Envase Memoripack con
56/28 comprimidos recubiertos

COMPOSICION

Cada envase de **Tonibral MD® 10/5** contiene:

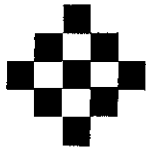
Memantina Clorhidrato	10,000 mg
Celulosa Microcristalina pH 102.....	180,750 mg
Celulosa Microcristalina pH 200.....	25,000 mg
Almidón RX 1500.....	25,000 mg
Aerosil 200.....	0,500 mg
AC DI SOL.....	5,000 mg
Estearato de magnesio vegetal.....	3,750 mg
Opadry YS-1 7003 blanco.....	3,980 mg
Opaglos AG-7350.....	0,020 mg
Donepecilo clorhidrato	5,000 mg
Estearato de magnesio.....	3,000 mg

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAS
APODERADO

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

3160



Gadur S.A.

Povidona	1,200 mg
Talco	9,000 mg
Propilenglicol	2,800 mg
Dióxido de Titanio	11,980 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	6,000 mg
Crosaramelosa sódica	1,000 mg
Polietilenglicol 6000	3,000 mg
Lactosa monohidrato	140,000 mg
Sílice coloidal	4,000 mg
Laca de amarillo de Quinoleina	0,020 mg
Betaciclodextrina	15,000 mg

Posología: Ver prospecto interior de envase.

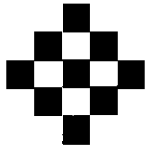
Lote N°

Vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: Conservar en su envase original a temperatura menor de 30 °C.

GADUR S.A.
ADELMO F. ABENIACA
APODERADO

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



Gador S.A.

3160



PRESENTACIONES:

TONIBRAL MD® 10/5 : Envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos de

TONIBRAL® 10 mg. + 28 comprimidos recubiertos de DINKEL® 5 mg

"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.

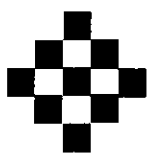
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N° 52.407-54.906

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAF
APODERADO

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 8957



Gador S.A.

3 1 6 0



Proyecto de Rotulo

TONIBRAL MD® 10/10

MEMANTINA 10 mg - DONEPECILO 10 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: Envase Memoripack con
56/28 comprimidos recubiertos

COMPOSICION

Cada envase de **Tonibral MD® 10 /10** contiene:

Memantina Clorhidrato	10,000 mg
Celulosa Microcristalina pH 102	180,750 mg
Celulosa Microcristalina pH 200	25,000 mg
Almidón RX 1500	25,000 mg
Aerosil 200	0,500 mg
AC DI SOL	5,000 mg
Estearato de magnesio vegetal	3,750 mg
Opadry YS-1 7003 blanco	3,980 mg
Opaglos AG-7350.....	0,020 mg
Donepecilo Clorhidrato	10,000 mg
Sílice coloidal	6,000 mg
Betaciclodextrina.....	25,000 mg

GADOR S.A.

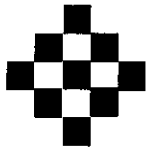
ADELMO F. ABENIACAR
CODERADO

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 907



3160



Gador S.A.

Lactosa Monohidrato.....	123,000 mg
Croscaramelosa sódica	10,000 mg
Talco	8,480 mg
Estearato de magnesio	3,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	6,000 mg
Polietilenglicol 6000	3,000 mg
Povidona	1,000 mg
Propilenglicol.....	3,000 mg
Laca de Eritrosina	0,050 mg
Dióxido de titanio.....	6,000 mg

Posología: Ver prospecto interior de envase.

Lote N°

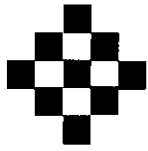
Vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: Conservar en su envase original a temperatura menor de 30 °C.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACA
APODERADO

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9977



Gador S.A.

3160



PRESENTACIONES:

TONIBRAL MD® 10/5 : Envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos de
TONIBRAL® 10 mg. + 28 comprimidos recubiertos de DINKEL® 10 mg

"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 y Ambiente.

Certificado N° 52.407-54.906

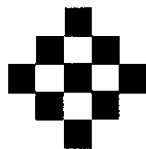
~~GADOR S.A.~~

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9907



3 1 6 0



Gador S.A.

Proyecto de prospecto interior de envase

TONIBRAL® MD

MEMANTINA 10 mg - DONEPECILO 5 mg

MEMANTINA 10 mg - DONEPECILO 10 mg

Venta bajo receta

Industria Argentina Contenido: Envase Memoripack con 56/28 comprimidos recubiertos

COMPOSICION

Cada envase de **Tonibral 10/5** contiene:

Memantina Clorhidrato	10,000 mg
Celulosa Microcristalina pH 102	180,750 mg
Celulosa Microcristalina pH 200	25,000 mg
Almidón RX 1500	25,000 mg
Aerosil 200	0,500 mg
AC DI SOL.....	5,000 mg
Estearato de magnesio vegetal	3,750 mg
Opadry YS-1 7003 blanco	3,980 mg
Opaglos AG-7350	0,020 mg
Donepecilo clorhidrato	5,000 mg
Estearato de magnesio	3,000 mg
Povidona	1,200 mg
Talco	9,000 mg
Propilenglicol	2,800 mg

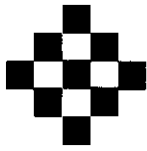
GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 0057

GADOR S.A.
 ADELMO S. LABENIA
 ARCEBOL
 B.N. 4.004.026

3160

107




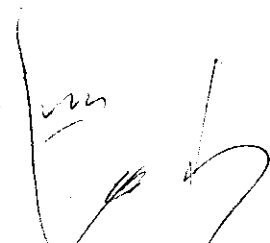
Gador S.A.

Dióxido de Titanio	11,980 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	6,000 mg
Crosaramelosa sódica	1,000 mg
Polietilenglicol 6000	3,000 mg
Lactosa monohidrato	140,000 mg
Sílice coloidal	4,000 mg
Laca de amarillo de Quinoleina	0,020 mg
Betaciclodextrina	15,000 mg

Cada envase de **Tonibral 10/10** contiene:

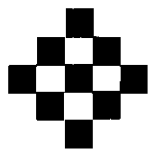
Memantina Clorhidrato	10,000 mg
Celulosa Microcristalina pH 102	180,750 mg
Celulosa Microcristalina pH 200	25,000 mg
Almidón RX 1500	25,000 mg
Aerosil 200	0,500 mg
AC DI SOL.....	5,000 mg
Estearato de magnesio vegetal	3,750 mg
Opadry YS-1 7003 blanco	3,980 mg
Opaglos AG-7350	0,020 mg
Donepecilo Clorhidrato	10,000 mg
Sílice coloidal	6,000 mg
Betaciclodextrina.....	25,000 mg
Lactosa Monohidrato.....	123,000 mg


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957


GADOR S.A.
ADOLFO E. ABENIACK
APROBADO
D.N.I. Nº 1.084.196

168

3 1 6 0



Gador S.A.

Croscaramelosa sódica	10,000 mg
Talco	8,480 mg
Estearato de magnesio	3,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	6,000 mg
Polietilenglicol 6000	3,000 mg
Povidona	1,000 mg
Propilenglicol	3,000 mg
Laca de Eritrosina	0,050 mg
Dióxido de titanio	6,000 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antagonista no competitivo de los receptores NMDA. Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa.


INDICACIONES

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer grado moderado a severo. En pacientes con tratamiento ya establecido a base de la monoterapia con donepecilo o memantina y se pretenda asociarlas.

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 (por ejemplo DSM IV ó NINDS-ADRDA).

ACCION FARMACOLÓGICA

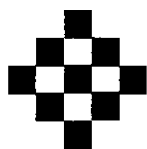
Memantina: La memantina ejerce su efecto terapéutico a través de su acción antagonista no competitiva de los receptores NMDA (canales operados por receptores). No hay evidencia de

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957

GADOR S.A.
 ADELMO F. ARRIAGÓN
 DIRECTOR GENERAL

169

3 1 6 0



Gador S.A.

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 Ca^{2+} voltaje dependientes, canales de Na^+ ó K^+ . La memantina presentó, asimismo, efectos antagonistas en el receptor $5HT_3$, con una potencia similar a la que presenta para los receptores NMDA y para el bloqueo de receptores nicotínicos de acetilcolina con una potencia de un sexto a un décimo. Estudios *in vitro* han demostrado que la memantina no afecta a la inhibición reversible de la acetilcolinesterasa por donepecilo, galantamina o tacrina.

Donepecilo: Se postula que el clorhidrato de donepecilo ejerce su efecto terapéutico potenciando la función colinérgica, deficiente en pacientes con Enfermedad de Alzheimer. Esto se logra aumentando la concentración de acetilcolina mediante la inhibición reversible de su hidrólisis por la acetilcolinesterasa. No existe evidencia concluyente de que donepecilo altere el curso evolutivo de la patología demencial subyacente.

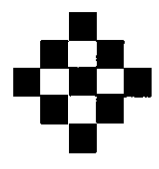
FARMACOCINÉTICA

Memantina: 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

GADADOR S.A.
ADELMO F. AGUIRRE
CALLE 14 N° 11.088

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

3 1 6 0



Gador S.A.

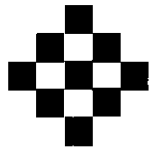
memantina posee una biotransformación baja. Cerca del 48% de la dosis administrada se excreta inalterada en la orina; el resto se convierte en tres metabolitos polares: el conjugado N-gludantano, la 6-hidroxi-memantina y la memantina 1-nitroso-deaminada. Estos metabolitos poseen una actividad antagonista 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.

Donepecilo: Donepecilo se absorbe bien con una biodisponibilidad oral relativa del 100%, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en 3 a 4 horas. La farmacocinética es lineal con un rango posológico de 1-10 mg administrados una vez al día. Ni los alimentos ni la hora de administración (mañana o noche) alteran la velocidad o el grado de absorción de donepecilo. La vida media de eliminación de donepecilo es de 70 horas y el clearance plasmático aparente promedio (Cl/F) es de 0,13 l/h/kg. Después de la administración de dosis múltiples, donepecilo se acumula en el plasma de 4 a 7 veces y el estado de equilibrio se alcanza dentro de los 15 días. El volumen de distribución en estado de equilibrio es de 12 l/kg. El 96% de donepecilo se une a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina (aproximadamente el 75%) y a la glucoproteína- α_1 -ácida (alrededor del 21%) en un rango de concentración de 2-1000 ng/ml. Donepecilo se excreta en la orina inalterado y es extensamente metabolizado a cuatro metabolitos principales, dos de los cuales son activos, y a una cantidad de metabolitos menores, no todos identificados. Donepecilo es metabolizado

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

GADOR S.A.
 ADELMO F. ABENACAR
 DIRECTOR GENERAL

3 1 6 0



Gador S.A.

por las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4 del citocromo P450 y sufre glucuronidación. Después de la administración de donepecilo marcado con C¹⁴, la radioactividad plasmática, expresada como un porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como donepecilo intacto (53%) y como donepecilo 6-O-demetilo (11%), que exhibe la misma actividad inhibitoria sobre la acetilcolinesterasa que donepecilo *in vitro* y se halló en el plasma en concentraciones de alrededor del 20% de las de donepecilo. Aproximadamente el 57 y el 15% de la radioactividad total se recuperó en orina y heces, respectivamente, en un período de 10 días, mientras que el 28% no se pudo recuperar, siendo recuperada en orina como droga inalterada alrededor del 17% de la dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: La vida media de eliminación de memantina se incrementó en 18, 41 y 95% en 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. En pacientes con deterioro renal moderado a severo ($Cl_{Cr} < 18 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), el clearance de donepecilo no fue diferente del de sujetos sanos de similares edades y géneros.

Insuficiencia hepática: La vida media de eliminación de memantina 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. Memantina debería ser administrada con precaución en pacientes con deterioro hepático severo, dado que la farmacocinética no ha sido evaluada en esta población. En pacientes con cirrosis alcohólica estable, el clearance de donepecilo disminuyó un 20% respecto a sujetos sanos de

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

GADOR S.A.
 ADRIANO F. GARRALÓN
 DIRECTOR GENERAL



similares edades y géneros.

Ancianos: La farmacocinética de la memantina es similar en jóvenes y ancianos. No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos formales para examinar las diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética de donepecilo. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas medias de donepecilo cuantificadas durante las determinaciones de las concentraciones plasmáticas en pacientes ancianos con Enfermedad de Alzheimer son similares a las registradas en voluntarios sanos jóvenes.

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.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Tonibral MD®, es recomendado para pacientes que necesiten ser medicados con la asociación memantina 20 mg/d y donepecilo 5 ó 10 mg/d. La administración diaria será de un comprimido de Tonibral® 10 mg dos veces al día (uno por la mañana y otro por la noche), y un comprimido de 5 ó 10 mg de Dinkel®, preferentemente por la noche. Ambos medicamentos pueden tomarse juntos y con o sin alimentos.

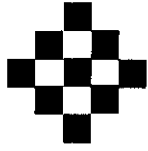
La dosis de *memantina* que ha demostrado ser eficaz en estudios clínicos controlados es de 20 mg diarios. La dosis inicial sugerida de TONIBRAL® es de 5 mg en una toma diaria. La dosis diaria definida es de 20 mg diarios (10 mg dos veces al día). El intervalo mínimo recomendado entre los incrementos de la dosis es de una semana, aumentando 5 mg cada semana. Se debe considerar una reducción de la dosis de memantina en pacientes con

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

GADOR S.A.
 ADRIANO E. ABIGLIANO
 APR. 01. 2011
 D.M. 4.334.034

3 1 6 0

173



Gador S.A.

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

Las dosis de *donepecilo* que demostraron ser eficaces en los estudios clínicos controlados de enfermedad de Alzheimer leve a moderada, son 5 y 10 mg administrados una vez al día. En los estudios clínicos en Enfermedad de Alzheimer severa, *donepecilo* demostró ser eficaz con la administración de 10 mg una vez al día. La evidencia que deriva de los estudios controlados en Enfermedad de Alzheimer leve a moderada indica que es probable que la dosis de 10 mg, después de un período de titulación de una semana, se vea asociada con una mayor incidencia de eventos adversos colinérgicos que la dosis de 5 mg. En los estudios abiertos que emplearon un período de titulación de 6 semanas, la frecuencia de estos mismos eventos adversos fue similar entre los grupos tratados con 5 y 10 mg. Por lo tanto, debido a que el estado de equilibrio no se alcanza antes de los 15 días y debido a que la incidencia de efectos indeseables puede verse afectada por la velocidad de titulación de la dosis, la dosis de 10 mg no deberá alcanzarse hasta que los pacientes hayan recibido la dosis de 5 mg durante 4 a 6 semanas. DINKEL® deberá administrarse por la noche, justo antes de acostarse.

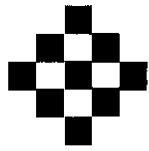
El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados (por ejemplo DSM IV ó NINCDS-ADRDA). Se recomienda iniciar la terapia solo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear

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

GADOR S.A.
FARMACIA S.A. SUCURSAL
CALLE 14 N° 1000
BOGOTÁ, COLOMBIA

174

3160



Gador S.A.

regularmente la administración del fármaco en forma correcta. El tratamiento de mantenimiento con inhibidores de la colinesterasa puede continuarse mientras exista un claro beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto el beneficio clínico de los inhibidores de colinesterasa debe re-evaluarse luego de un período prudencial. La discontinuación debe ser considerada cuando la evidencia de un efecto terapéutico no sea marcada clínicamente. No se puede predecir la respuesta individual de cada paciente a los inhibidores de colinesterasa.

CONTRAINDICACIONES

TONIBRAL MD[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de memantina, al clorhidrato de donepecilo o derivados de la piperidina, o a cualquiera de los excipientes utilizados en la fórmula.

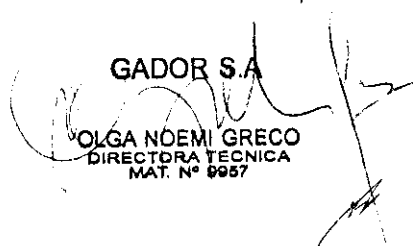
ADVERTENCIAS

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

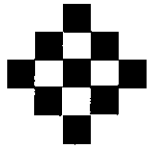
Memantina:

Información para pacientes y cuidadores de los enfermos: Se deberá instruir a los cuidadores de los enfermos sobre la administración recomendada (dos tomas diarias para dosis superiores a los 5 mg) y el escalonamiento de la dosis (intervalo mínimo de una semana entre los aumentos de dosis).

Afecciones neurológicas: Crisis convulsivas: memantina no ha sido evaluada en forma sistemática en pacientes con trastornos convulsivos. En ensayos clínicos con memantina, se registraron crisis convulsivas en el 0,2% de los pacientes tratados con memantina y en el

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.
WILMO P. AZPIGUAR
DIRECTOR
MAT. N° 384.086



Gador S.A.

0,5% de los pacientes tratados con placebo.

Condiciones genitourinarias: Las condiciones que aumentan el pH de la orina pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina, resultando en mayores niveles plasmáticos de memantina.

Donepecilo:

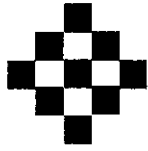
Anestesia: DINKEL[®], como inhibidor de la colinesterasa, puede exagerar la relajación muscular tipo succinilcolínica durante la anestesia.

Trastornos Cardiovasculares: Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos sobre los nódulos sinoauricular y aurículoventricular. Este efecto podrá manifestarse como bradicardia o bloqueo aurículoventricular en pacientes con y sin anomalías subyacentes conocidas de la conducción cardíaca. Se informaron episodios de síncope asociados con el empleo de donepecilo.

Trastornos Gastrointestinales: A través de su principal acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden incrementar la secreción del ácido gástrico debido a su mayor actividad colinérgica. Por lo tanto, será necesario controlar estrechamente a los pacientes bajo tratamiento con donepecilo para detectar la presencia de síntomas de sangrado gastrointestinal activo u oculto, especialmente a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ej. pacientes con antecedentes de úlcera o que reciben tratamiento concomitante con agentes antiinflamatorios no esteroides (AINEs). Los estudios clínicos con donepecilo no demostraron un incremento, en relación con el placebo, en la incidencia, tanto de úlcera péptica como de sangrado gastrointestinal. Como consecuencia previsible de sus

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9987

GADOR S.A.
ADELMO E. ARRIAGA
PRESIDENTE
MAT. N° 9988



Gador S.A.

propiedades farmacológicas, con donepecilo se han registrado casos de diarrea, náuseas y vómitos. Cuando se manifiestan, éstos efectos parecen presentarse con mayor frecuencia con la dosis de 10 mg/día que con la dosis de 5 mg/día. En la mayoría de los casos, estos efectos fueron leves y transitorios, a veces se prolongaron por una a tres semanas y se resolvieron durante la continuación del tratamiento.

Trastornos Genitourinarios: Aunque no se observó en los estudios clínicos con donepecilo, los agentes colinomiméticos pueden provocar obstrucción del flujo vesical.

Trastornos Neurológicos: Convulsiones: Se cree que los agentes colinomiméticos pueden provocar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las convulsiones también pueden ser una manifestación de la Enfermedad de Alzheimer.

Trastornos Respiratorios: Debido a sus acciones colinomiméticas, se deberá prestar precaución al prescribir inhibidores de la colinesterasa a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Memantina:

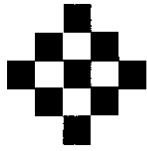
Antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA): No se ha evaluado sistemáticamente el uso combinado de la memantina con otros antagonistas NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano) y dicho uso combinado deberá considerarse con precaución.

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

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

LABORATORIO
S.A. S.A. S.A. S.A. S.A. S.A.
S.A. S.A. S.A. S.A. S.A. S.A.
S.A. S.A. S.A. S.A. S.A. S.A.

3160



Gador S.A.

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.

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, quinidina 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.

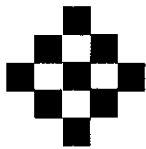
Drogas que alcalinizan la orina: La depuración de memantina se redujo en aproximadamente 80% bajo condiciones de alcalinización de la orina con pH 8. Por ello, las alteraciones del pH

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 19957

GADOR S.A.
ADELMO B. OLIVERA
DIRECCIÓN GENERAL

3 1 6 0

178



Gador S.A.

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.

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).

Donepecilo:

Efecto de donepecilo sobre el metabolismo de otros fármacos: No se llevaron a cabo estudios clínicos *in vivo* para investigar el efecto de donepecilo sobre el clearance de agentes metabolizados por la CYP3A4 (por ej. cisaprida, terfenadina) o por la CYP2D6 (por ej. imipramina). Sin embargo, estudios llevados a cabo *in vitro* revelan un bajo índice de unión a estas enzimas, lo que, dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas de donepecilo (164 nM) indica escasa probabilidad de interferencia. No se sabe si donepecilo posee algún potencial de inducción enzimática. Se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos formales que evaluaron el potencial de donepecilo de interactuar con teofilina, cimetidina, warfarina, digoxina y ketoconazol. No se observaron efectos derivados de donepecilo sobre la farmacocinética de estos agentes.

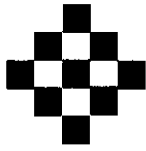
Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo de donepecilo: Ketoconazol y quinidina, inhibidores de la CYP3A4 y CYP2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo de donepecilo *in vitro*. Se desconoce si quinidina ejerce algún efecto clínico. Con ketoconazol (200 mg una

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9987

GADOR S.A.
ADJUNTO DE ADMINISTRACIÓN
D.S. N° 10.000.000

179

3160



Gador S.A.

vez al día) se observó un incremento de las concentraciones (AUC_{0-24} y C_{max}) medias de donepecilo (5 mg una vez al día) en un 36%. Se desconoce la significancia clínica de este aumento de la concentración. Los inductores de la CYP2D6 y CYP3A4 (por ej. fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían incrementar la velocidad de eliminación de donepecilo. Los estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo de donepecilo no se ve alterado en forma significativa por la coadministración de digoxina o cimetidina.

Empleo con agentes anticolinérgicos: Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa poseen el potencial de interferir con la actividad de las medicaciones anticolinérgicas.

Empleo con agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa: Podrá preverse un efecto sinérgico cuando se coadministran inhibidores de la colinesterasa con succinilcolina, bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos, tales como el betanecol.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

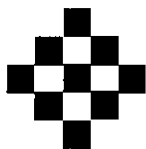
No se registró evidencia de carcinogénesis en un estudio oral de 113 semanas en ratones con dosis de memantina de 40 mg/kg/día (10 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) sobre una base de mg/m^2). Tampoco se reportó evidencia de carcinogénesis en ratas que recibieron dosis orales memantina 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 , respectivamente) durante 128 semanas. La memantina no presentó evidencia de potencial genotóxico al ser evaluada en el ensayo *in vitro* de mutación reversa *S. typhimurium* o *E. Coli*,

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MATI Nº 9957

3160

3160

180



Gador S.A.

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 de memantina (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.

No se observó potencial carcinogénico con donepecilo en estudios en ratones con dosis de hasta 180 mg/kg/día (aproximadamente 90 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m²). Donepecilo no resultó mutagénico en el ensayo de mutación inversa de Ames en bacterias, o en un ensayo de mutación directa en linfoma de ratones *in vitro*. En el ensayo de aberración cromosómica en cultivos de células pulmonares de hámster chino, se observaron algunos efectos clastogénicos. Donepecilo no exhibió potencial clastogénico en el ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo* ni genotóxico en un ensayo de síntesis no programada de ADN *in vivo* en ratas. Donepecilo no afectó la fertilidad en ratas con dosis de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m²).

Embarazo

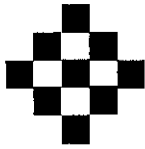
La memantina administrada por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis no fue teratogénica hasta la dosis más alta evaluada (18 mg/kg/día en ratas y 30 mg/kg/día en conejas, que son 9 y 30 veces, respectivamente, la MRHD sobre una base

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

GADOR S.A.
ADRIANO E. ARBENACAN
DIRECTOR GENERAL

3160

181



Gador S.A.

de mg/m^2). Con una dosis oral de $18 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ de memantina, se observó 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 de memantina que no produjo estos efectos fue de $6 \text{ mg}/\text{kg}$, lo cual es 3 veces la MRHD sobre una base de mg/m^2 . No se dispone de estudios adecuados y bien controlados sobre la memantina en mujeres embarazadas. La memantina se utilizará durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

No se observó potencial teratogénico en ratas y conejas preñadas que recibieron donepecilo a dosis de hasta 13 ($16 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$) y 16 ($10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$) veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a mg/m^2 , respectivamente. Sin embargo, en un estudio en el que se administraron hasta $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ de donepecilo (aproximadamente 8 veces la dosis máxima recomendada en humanos, base mg/m^2) a ratas preñadas desde el día 17 de gestación hasta el día 20 post-parto, se registró un ligero incremento en los nacimientos muertos y una ligera reducción en la supervivencia de las crías hasta el día 4 post-parto con esta dosis; la dosis más baja estudiada a continuación fue de $3 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$. No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. Donepecilo podrá emplearse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

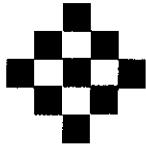
Se desconoce si la memantina es excretada en la leche humana. Dado que muchos

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

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

3160

182



Gador S.A.

fármacos son excretados en la leche humana, se deberá tener precaución al administrar memantina a madres en el período de lactancia. Se desconoce si el donepecilo se excreta en la leche materna. DINKEL® no está indicado para su empleo durante la lactancia.

Uso en Pediatría

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados para documentar la seguridad y eficacia de la memantina y del donepecilo en cualquier enfermedad pediátrica.

Uso en Geriatría

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la mayoría de los eventos adversos informados por los grupos de pacientes ≥ 65 años y < 65 años de edad tratados con donepecilo.

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. TONIBRAL® debería administrarse con precaución en pacientes con deterioro hepático severo.

REACCIONES ADVERSAS

Memantina:

La experiencia descrita en esta sección deriva de estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer y demencia vascular.

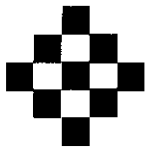
Eventos adversos que llevaron a la discontinuación del fármaco: En los estudios controlados con placebo en los cuales los pacientes con demencia recibieron dosis de

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

10/10/2014
10/10/2014
10/10/2014

3160

183



Gador S.A.

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.

Eventos adversos reportados en estudios controlados: Los eventos adversos citados en los estudios con memantina, reflejan la experiencia obtenida en estudios clínicos estrictamente controlados en un grupo de pacientes especialmente seleccionado. Estos índices de frecuencia no corresponden a los registrados en la clínica médica o en otros estudios clínicos, ya que las condiciones de uso, la conducta registrada y el tipo de pacientes tratados pueden diferir. En la siguiente tabla se enumeran los signos y síntomas emergentes del tratamiento, registrados en al menos 2% de los pacientes en los estudios controlados en demencias y cuyo índice de frecuencia fue superior para los pacientes tratados con memantina que para aquellos tratados con placebo. No se presentaron eventos adversos con una frecuencia de al menos 5% y el doble del porcentaje de placebo.

Eventos adversos informados en estudios clínicos controlados en al menos 2% de los pacientes que recibieron memantina y con mayor frecuencia que los pacientes que recibieron placebo.

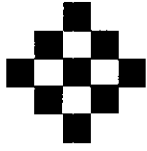
<i>Aparato Evento Adverso</i>	<i>Placebo (N=922) %</i>	<i>Memantina (N=940) %</i>
Generales		
Fatiga	1	2
Dolor	1	3
Cardiovasculares		
Hipertensión	2	4
Sistema Nervioso Central y Periférico		
Mareos	5	7
Cefalea	3	6

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

Handwritten notes and signatures at the bottom right of the page.

3160

184



Gador S.A.

Gastrointestinales		
Constipación	3	5
Vómitos	2	3
Musculoesqueléticos		
Dolor de espalda	2	3
Trastornos psiquiátricos		
Confusión	5	6
Somnolencia	2	3
Alucinaciones	2	3
Respiratorios		
Tos	3	4
Dificultad para respirar	1	2

Otros 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 artralgias.

El perfil general de eventos adversos y los porcentajes de incidencia correspondientes a los eventos adversos individuales en la subpoblación de pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa no fueron diferentes del perfil y de los porcentajes de incidencia descritos anteriormente para la población general con demencia.

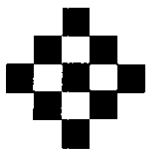
Cambios en los signos vitales: Se compararon los grupos de memantina y placebo con respecto a (1) cambio medio respecto de los valores basales en los signos vitales (pulso, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y peso) y (2) la incidencia de pacientes que reunían los criterios de cambios clínicamente significativos respecto al basal en estas variables. No se registraron cambios clínicamente importantes en los signos vitales en pacientes tratados con memantina. Una comparación entre las mediciones de los signos

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

GADOR S.A.
 SOLIMON, S.A.
 S. R. L.

185

3160



Gador S.A.

vitales 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: Se compararon los grupos de memantina y placebo con respecto a (1) cambio medio respecto de los valores basales en diversas variables séricas, hematológicas y urinarias y (2) la incidencia de pacientes que reunían los criterios de cambios potenciales clínicamente significativos respecto de los valores basales en estas variables. Estos análisis no revelaron cambios clínicamente importantes en los parámetros de las pruebas de laboratorio asociados al tratamiento con memantina.

Cambios electrocardiográficos: Se compararon los grupos de memantina y placebo con respecto a (1) cambio medio respecto de los valores basales en diversos parámetros de ECG y (2) la incidencia de los pacientes que reunían los criterios de cambios potenciales clínicamente significativos en estas variables. Estos análisis no revelaron cambios clínicamente importantes en los parámetros de ECG asociados al tratamiento con memantina.

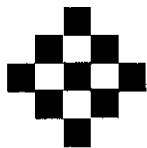
Otros eventos adversos observados durante los estudios clínicos: Se ha administrado memantina a aproximadamente 1.350 pacientes con demencia, de los cuales más de 1.200 recibieron la dosis máxima recomendada de 20 mg/día. Los pacientes recibieron tratamiento con memantina durante períodos de hasta 884 días, 862 pacientes recibieron al menos 24 semanas de tratamiento y 387 pacientes recibieron 48 semanas o más de tratamiento. Los signos y síntomas emergentes del tratamiento que se presentaron durante 8 estudios clínicos controlados y 4 estudios abiertos fueron registrados como eventos adversos por los investigadores clínicos, que utilizaron terminología de su propia elección. Para brindar una

GADOR SA
[Handwritten signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9987

[Faint, illegible text]

186

3 1 6 0



Gador S.A.

estimación general acerca de la proporción de individuos que presentaban tipos similares de eventos, éstos fueron agrupados en un pequeño número de categorías estandarizadas, utilizando terminología de la OMS, y en todos los estudios se calcularon las frecuencias con las que se presentaron los eventos. Se incluyen todos los eventos adversos que se presentaron en al menos dos pacientes, excepto aquellos ya enumerados en la tabla anterior, los términos de la OMS demasiado generales como para ser informativos, síntomas menores o eventos que probablemente no han sido causados por el fármaco (por ser comunes en la población estudiada). Los eventos 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, bradicardia, infarto de miocardio, tromboflebitis, fibrilación auricular, hipotensión, paro cardíaco, hipotensión postural, embolia pulmonar, edema pulmonar.

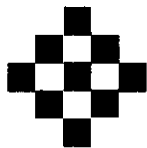
Sistema Nervioso Central y periférico: *Frecuentes*: accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, vértigo, ataxia, hipoquinesia. *Ocasionales*: parestesias, convulsiones, extrapiramidalismos, hipertensión, temblor, afasia, hipoestesia, trastornos de la coordinación, hemiplejía, hiperquinesia,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

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9887

GADOR S.A.
ADOLFO I. ...

187

3 1 6 0



Gador S.A.

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, tinnitus, blefaritis, visión borrosa, opacidad corneana, glaucoma, hemorragia conjuntival, dolor ocular, hemorragia retiniana, xeroftalmía, diplopía, lagrimeo anormal, miopía, desprendimiento de retina.

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

Eventos adversos de otras fuentes

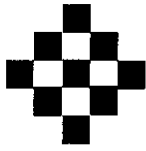
La memantina ha sido comercializada desde 1982 y ha sido evaluada en estudios clínicos que

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

INFORMACIÓN
GADOR S.A.
CALLE 1007 986

3160

138



Gador S.A.

incluyen pacientes con dolor neuropático, enfermedad de Parkinson, síndrome cerebral orgánico y espasticidad. Los siguientes eventos adversos, de los cuales no se puede determinar la relación causal, han sido reportados como asociados temporariamente al tratamiento con memantina en más de un paciente, y no se encuentran descritos en otro lugar en las indicaciones: acné, fracturas, síndrome del túnel carpiano, claudicación, hiperlipidemia, impotencia, otitis media, trombocitopenia.

Donepecilo:

Eventos adversos que derivaron en la discontinuación del tratamiento

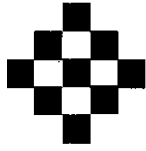
Los índices de discontinuación de los tratamientos por eventos adversos en los estudios clínicos controlados llevados a cabo con 5 mg diarios de donepecilo, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer leve a moderada, fueron de aproximadamente el 5%, similares a los registrados por los pacientes de los grupos que recibieron placebo. El índice de discontinuación del tratamiento en pacientes a los que se les ajustó la dosis de 5 a 10 mg/día durante un período de 7 días fue superior al 13%. Los eventos adversos más comunes fueron: náuseas, diarrea y vómitos. Los índices de discontinuación de los tratamientos por eventos adversos en los estudios clínicos controlados llevados a cabo con donepecilo, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer severa, fueron de aproximadamente el 12% en los pacientes que recibieron donepecilo en comparación con el 7% en los que recibieron placebo. Los eventos adversos más comunes fueron: anorexia, náuseas, diarrea e infección urinaria.

Eventos adversos más frecuentemente asociados con el uso de donepecilo

Los eventos adversos más comunes, definidos como aquellos eventos que se manifestaron

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9987

ASOCIACIÓN
MATERIA 2004-086



Gador S.A.

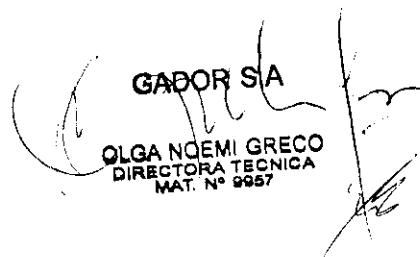
con una frecuencia de por lo menos el 5% de los pacientes que recibieron 10 mg/día y 2 veces superior a la frecuencia registrada por los pacientes que recibieron placebo fueron, en su mayoría, consecuencia de los efectos colinomiméticos de donepecilo. Estos incluyeron náuseas, diarrea, insomnio, vómitos, calambres musculares, fatiga, anorexia y equimosis. Estos eventos adversos fueron generalmente transitorios y de intensidad leve, resolviéndose durante la continuación del tratamiento sin necesidad de modificar la dosis.

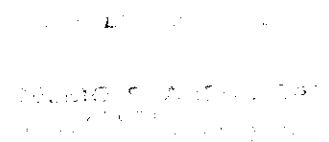
Eventos adversos reportados en estudios clínicos en pacientes con Enfermedad de Alzheimer leve a severa.

Las reacciones adversas serán clasificadas acorde a la Disposición 5904/96 de la ANMAT, como frecuentes (>10%), ocasionales (1-10%) y raras (<1%). Estos eventos adversos no necesariamente están relacionados con el uso de donepecilo.

Generales: *Ocasionales:* gripe, precordialgia, odontalgia, cefalea, dolor (distintas localizaciones), accidentes, fatiga, dolor abdominal, astenia, micosis, infección, lumbalgia, fiebre. *Raros:* edema facial, edema periorbitario, hernia hiatal, abscesos, celulitis, escalofríos, sensación de frialdad generalizada, embotamiento, apatía, reacción alérgica, malestar general, sepsis.

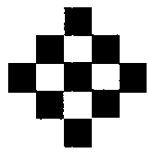
Sistema cardiovascular: *Ocasionales:* hipertensión, vasodilatación, fibrilación auricular, sofocos, hipotensión, síncope, anormalidades ECG, insuficiencia cardíaca, hemorragia, bradicardia. *Raros:* angina de pecho, hipotensión postural, infarto de miocardio, bloqueo AV (de primer grado), insuficiencia cardíaca congestiva, arteritis, enfermedad vascular periférica, taquicardia/extrasístole supraventricular, trombosis venosa profunda, extrasístole ventricular, cardiomegalia.


GADOR SA
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957


DIRECTOR GENERAL
MAT. N° 10000

3 1 6 0

190



Gador S.A.

Sistema digestivo: *Ocasionales:* incontinencia fecal, hemorragia gastrointestinal, meteorismo, epigastralgia, náuseas, diarrea, vómitos, anorexia, constipación, gastroenteritis, dispepsia. *Raros:* eructos, gingivitis, aumento del apetito, flatulencia, abscesos periodontales, colelitiasis, diverticulitis, sialorrea, boca seca, herpes labial, gastritis, colon irritable, edema de lengua, malestar epigástrico, elevación de las transaminasas y de la γ -glutamyl-transferasa, hemorroides, íleo, aumento de la sed, ictericia, melena, polidipsia, úlcera duodenal, úlcera estomacal, disfagia, periodontitis, anormalidades en las pruebas de la función hepática, esofagitis, hemorragia rectal.

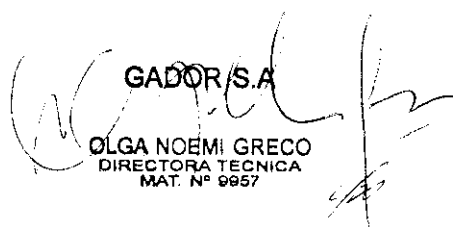
Sistema endócrino: *Raros:* diabetes mellitus, bocio.

Sistema hemolinfático: *Ocasionales:* equimosis, anemia. *Raros:* trombocitemia, trombocitopenia, eosinofilia, eritrocitopenia, leucocitosis.

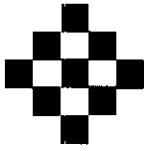
Trastornos metabólico-nutricionales: *Ocasionales:* deshidratación, pérdida de peso, edema periférico, edema, LDH elevada, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la creatinquinasa, hiperlipidemias. *Raros:* gota, hipopotasemia, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipoglucemia, aumento de peso, bilirrubinemia, nitrógeno ureico sanguíneo elevado, anemia por deficiencia de B12, caquexia, creatinina elevada, hiponatremia, hipoproteinemia, anemia ferropénica, TGO elevada, TGP elevada.

Sistema musculoesquelético: *Ocasionales:* fractura ósea, calambres musculares, artritis. *Raros:* debilidad muscular, fasciculación muscular, artrosis, artralgia, calambres en las piernas, osteoporosis, mialgia.

Sistema nervioso: *Ocasionales:* delirios, temblores, irritabilidad, parestesias, agresividad, vértigo, ataxia, aumento de la libido, inquietud, llanto anormal, nerviosismo, afasia, insomnio,


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957

GADOR S.A.
ADELMO
MAT. Nº 9957



Gador S.A.

mareos, depresión, sueños anormales, somnolencia, agitación, ansiedad, convulsiones, deambulación, marcha anormal, hostilidad, alucinaciones, confusión, labilidad emocional, trastorno de la personalidad. *Raros*: accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneana, accidente isquémico transitorio, neuralgias, frialdad (localizada), espasmos musculares, disforia, anormalidades de la marcha, hipertonia, hipoquinesia, neurodermatitis, entumecimiento (localizado), paranoia, disartria, disfasia, disminución de la libido, melancolía, retraimiento emocional, nistagmo, moverse con paso mesurado, apatía, sialorrea, euforia, vasodilatación, hemorragia cerebral, infarto cerebral, isquemia cerebral, demencia, extrapiramidalismo, convulsiones tonico-clónicas generalizadas, hemiplejía, hipertonia, hipoquinesia.

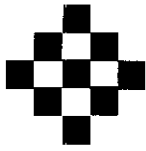
Sistema respiratorio: *Ocasionales*: disnea, dolor de garganta, bronquitis, faringitis, neumonía, aumento de la tos. *Raros*: epistaxis, secreción retrorrenal, neumonía, hiperventilación, congestión pulmonar, sibilancia, hipoxia, pleuresía, colapso pulmonar, apnea del sueño, ronquidos, rinitis, asma.

Piel y faneras: *Ocasionales*: prurito, diaforesis, urticaria, erupción, úlceras cutáneas, eczema. *Raros*: dermatitis, eritema, decoloración cutánea, hiperqueratosis, alopecia, dermatitis fungosa, herpes zóster, hirsutismo, estrías cutáneas, sudoración nocturna, psoriasis, sequedad de piel, erupción vesiculobullosa.

Órganos sensoriales: *Ocasionales*: catarata, irritación ocular, visión borrosa. *Raros*: xeroftalmía, glaucoma, otalgia, tinnitus, blefaritis, hipoacusia, hemorragia retiniana, otitis externa, otitis media, disgeusia, hemorragia conjuntival, zumbido en los oídos, cinetosis, manchas visuales, conjuntivitis, glaucoma, anomalías visuales, otalgia, trastorno lagrimal.

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

GADOR S.A.
ADRIANO M. APENDIACAR
FARMACIA
CALLE 14 N° 531.080



Gador S.A.

Sistema genitourinario: *Ocasionales:* incontinencia urinaria, nocturia, poliaquiuria, infección urinaria, cistitis, hematuria, glucosuria. *Raros:* disuria, tenesmo vesical, metrorragia, enuresis, hipertrofia prostática, pielonefritis, obstrucción urinaria, fibroadenosis, mastopatía fibroquística, mastitis, piuria, insuficiencia renal, vaginitis, albuminuria.

Informes Post-Comercialización

Los informes voluntarios de eventos adversos temporalmente relacionados con donepecilo recibidos desde su introducción en el mercado que no se enumeran más arriba, y que no cuentan con datos adecuados como para determinar una relación causal con la medicación, incluyen: dolor abdominal, agitación, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo aurículoventricular (de todos los tipos), anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis y rash.

ABUSO Y DEPENDENCIA

El clorhidrato de memantina no es una sustancia controlada.

Dependencia Física y Psicológica: El clorhidrato de memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA de afinidad baja a moderada, que no produjo ninguna evidencia de conducta de búsqueda del fármaco o síntomas de abstinencia al suspenderlo en 2504 pacientes que participaron en estudios clínicos con dosis terapéuticas. Los datos post comercialización recogidos en forma retrospectiva, no han brindado evidencia de abuso o dependencia del fármaco.

SOBREDOSIS

Memantina:

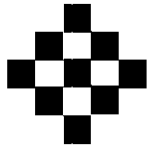
Los signos y síntomas asociados a la sobredosis con memantina en estudios clínicos y

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957

GADOR S.A.
ANEXO AL REGISTRO
Nº 1004 088

3 1 6 0

193



Gador S.A.

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 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.

Donepecilo:

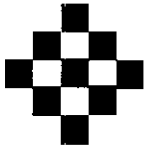
Como en cualquier caso de sobredosis, se deberán instituir medidas generales de sostén. La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa puede provocar crisis colinérgicas caracterizadas por náuseas intensas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que se manifieste debilidad muscular progresiva, que puede provocar la muerte si los músculos respiratorios se ven comprometidos. Los anticolinérgicos terciarios, como atropina, pueden emplearse como antídoto para la sobredosis con donepecilo. Se recomienda la administración endovenosa de sulfato de atropina, titulado para obtener el efecto deseado: una dosis inicial de 1 a 2 mg por vía IV, seguida por dosis basadas en la respuesta clínica. Se han registrado respuestas

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

GADOR S.A.
ADUANO S. CERRALDO
MAT. N° 9957

3 1 6 0

194



Gador S.A.

atípicas en la tensión arterial y frecuencia cardíaca cuando se administraron otros colinomiméticos junto con anticolinérgicos cuaternarios, tales como glucopirrolato. Se desconoce si donepecilo y/o sus metabolitos pueden extraerse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración). Los signos de toxicidad relacionados con la dosis en animales incluyeron menor movimiento espontáneo, posición decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, depresión respiratoria, salivación, miosis, temblores, fasciculación y menor temperatura corporal.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: Conservar en su envase original a temperatura menor de 30 °C.

PRESENTACIONES

TONIBRAL MD® 10/5: Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos de TONIBRAL® 10 mg + 28 comprimidos recubiertos de DINKEL® 5 mg

TONIBRAL MD® 10/10: Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos de TONIBRAL® 10 mg + 28 comprimidos recubiertos de DINKEL® 10 mg

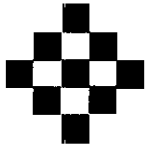
"NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

AGENCIACIÓN
DISTRIBUCIÓN

3 1 6 0

195



Gador S.A.

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 y Ambiente.

Certificado N° 52.407- 54.906

Fecha de última revisión:


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

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