



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-48303665-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-48303665-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROEMMERS S.A.I.C.F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MERITAL XR PLUS / MEMANTINA – DONEPECILO, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg - DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg; aprobada por Certificado N° 58.957.

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.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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 sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ROEMMERS S.A.I.C.F. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MERITAL XR PLUS / MEMANTINA – DONEPECILO, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg - DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-54605297-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-54605310-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.957, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-48303665-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.06.12 14:37:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.12 14:37:31 -03:00



ROEMMERS

Proyecto de Prospecto

INDUSTRIA ARGENTINA

Merital XR Plus

Memantina / Donepecilo

Cápsulas de liberación prolongada

Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULAS

Cada cápsula de liberación prolongada contiene: Memantina Clorhidrato 14,0 mg, Donepecilo Clorhidrato 10,0 mg. Excipientes: Óxido de Hierro Amarillo (CI N°77492) 0,0419 mg; Colorante rojo allura FD&C N° 40 (CI 16035) 0,0015 mg; Colorante amarillo ocaso (CI 15985) 0,0008 mg; Dióxido de titanio 1,1436 mg; Gelatina csp 59,7122 mg; Esferas de azúcar 180,1 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 1,6 mg; Etilcelulosa 3,4 mg; Talco 3,9 mg; Povidona K90 7,0 mg; Triglicéridos de cadena media 0,4 mg; Hidroxipropilcelulosa 10,0 mg.

Cada cápsula de liberación prolongada contiene: Memantina Clorhidrato 28,0 mg, Donepecilo Clorhidrato 10,0 mg. Excipientes: Óxido de Hierro Amarillo (CI N°77492) 0,0495 mg; Colorante rojo allura FD&C N° 40 (CI 16035) 0,0915 mg; Dióxido de titanio 1,5468 mg; Gelatina csp 71,1122 mg; Esferas de azúcar 282,3 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 3,2 mg; Etilcelulosa 6,8 mg; Talco 5,7 mg; Povidona K90 14,0 mg; Triglicéridos de cadena media 0,8 mg; Hidroxipropilcelulosa 10,0 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Droga antidemencia.

Código ATC: N06DA52

INDICACIONES

Merital XR Plus está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a severa en pacientes que están en tratamiento y estabilizados con 10mg de clorhidrato de donepecilo una vez por día.



ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Merital XR Plus contiene dos drogas en una misma capsula: clorhidrato de memantina de liberación prolongada y clorhidrato de donepecilo de liberación inmediata. Cada una de estas medicaciones tiene un mecanismo de acción diferente en la enfermedad de Alzheimer.

Memantina:

Se considera que la activación persistente de los receptores NMDA en el sistema nervioso central a través del aminoácido excitatorio glutamato contribuye a la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer. Aparentemente, la memantina ejerce su efecto terapéutico a través de su acción como antagonista del receptor NMDA no competitivo (canal abierto) con afinidad leve a moderada, que se une preferentemente a los canales catiónicos operados por receptores del NMDA. No existen



ROEMMERS

pruebas de que la memantina impida o retarde la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Donepecilo:

Las teorías actuales sobre la patogénesis de los signos y síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer atribuyen, algunas de ellas, a una deficiencia de la neurotransmisión colinérgica. Se considera que el donepecilo ejerce su efecto terapéutico, mejorando la función colinérgica. Esto se logra, aumentando la concentración de acetilcolina en el sistema nervioso central a través de la inhibición reversible de su hidrólisis por la acetilcolinesterasa. No existen pruebas que avalen que el donepecilo impida o retarde la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Farmacocinética

La exposición (AUC y $C_{máx}$) de memantina y donepecilo tras su administración en ayunas o en estado post-prandial es similar.

Clorhidrato de memantina:

La memantina se absorbe bien tras su administración oral y tiene una farmacocinética lineal a lo largo del rango de dosis terapéuticas. Se excreta fundamentalmente inalterada en la orina y tiene una vida media terminal de eliminación de aproximadamente 60 a 80 horas.

Absorción

Tras la administración de dosis múltiples de clorhidrato de memantina de liberación prolongada, las concentraciones máximas de memantina se produjeron alrededor de 9 a 12 horas posteriores a la dosis. Tras la administración de dosis únicas, no hay diferencia en la exposición a la memantina, basada en la $C_{máx}$ o en el AUC para el clorhidrato de memantina de liberación prolongada cuando el fármaco es administrado con alimentos o en ayunas. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan alrededor de 18 horas después de la administración con alimentos, versus aproximadamente 25 horas tras la administración en ayunas.

Distribución

El volumen medio de distribución de memantina es de 9 a 11 l/kg, y la unión a la proteína plasmática es baja (45%).

Metabolismo

La memantina está sometida a un metabolismo hepático parcial. El sistema enzimático CYP450 microsomal hepático no tiene un papel significativo en el metabolismo de la memantina.

Eliminación

La memantina se excreta fundamentalmente en la orina, inalterada, y tiene una vida media de eliminación terminal de alrededor de 60 a 80 horas. Alrededor del 48% del fármaco administrado se excreta inalterado en la orina; el resto se convierte ante todo en tres metabolitos polares que poseen actividad mínima del antagonista del receptor de NMDA: el conjugado N-glucurónico, 6-



ROEMMERS

hidroxi memantina, y 1-nitroso-deaminada memantina. Un total del 74% de la dosis administrada se excreta como la suma de la droga madre y del conjugado N-glucurónico. La depuración renal involucra a la secreción tubular activa moderada por la reabsorción tubular dependiente del pH.

Farmacocinética de la memantina en Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

El $AUC_{0-\infty}$ promedio aumenta en personas con una insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con personas sanas. La vida media terminal de eliminación aumenta en personas con una insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con personas sanas.

Insuficiencia Hepática

No se modifica la exposición a la memantina (basada en la $C_{máx}$ y el AUC) en personas con una insuficiencia hepática moderada, en comparación con personas sanas. La vida media de eliminación terminal aumenta en personas con una insuficiencia hepática moderada.

Género

Las mujeres tienen una exposición mayor que los hombres, pero no se registraron diferencias en la exposición al tomar en consideración el peso corporal.

Ancianos

La farmacocinética de la memantina en personas jóvenes y mayores es similar.

Clorhidrato de Donepecilo:

La farmacocinética de donepecilo es lineal en un rango de dosificación de 1 a 10 mg administrados en una toma diaria. El porcentaje y el alcance de la absorción del clorhidrato de donepecilo no se ven influenciados por los alimentos.

El donepecilo se absorbe con una biodisponibilidad oral relativa del 100% y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 3 a 4 horas.

La vida media de eliminación de donepecilo es de alrededor de 70 horas. Tras la administración de dosis múltiples, el donepecilo se acumula en el plasma en 4-7 veces, y se alcanza el nivel estable dentro de los 15 días. El donepecilo se une en alrededor de 96% a las proteínas plasmáticas en humanos, fundamentalmente a las albúminas y a la alfa-1-glicoproteína ácida.

El donepecilo se excreta intacto en la orina y se metaboliza ampliamente en cuatro metabolitos principales, dos de los cuales se sabe que son activos, y una cantidad de metabolitos menores; no todos ellos han sido identificados. El donepecilo es metabolizado por las isoenzimas CYP450 2D6 y 3A4 y está sujeto a glucuronidación.

Farmacocinética del donepecilo en Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

La depuración en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa no difiere de la de personas sanas.

Enfermedad Hepática

La presencia de enfermedad hepática (por ejemplo cirrosis alcohólica estable), disminuye la depuración del clorhidrato de donepecilo.

Edad

El efecto de la edad en la depuración de donepecilo puede no ser clínicamente significativo.

Género y Raza

El género y la raza no afectan la depuración de clorhidrato de donepecilo en forma significativa.

Peso Corporal

Existe una relación entre el peso corporal y la depuración.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de **Merital XR Plus** es de 28mg/10mg una vez por día.

Pacientes estabilizados con donepecilo y que no estén recibiendo memantina actualmente:

En estos pacientes, quienes reciben 10mg de donepecilo, la dosis inicial recomendada es de **Merital XR Plus** 7mg/10mg, administrada una vez al día por la noche. La dosis se puede incrementar hasta la dosis de mantenimiento de 28mg/10mg una vez al día. El intervalo mínimo recomendado entre los aumentos de dosis es de una semana. Sólo se podrá incrementar la dosis si la dosis previa ha presentado buena tolerabilidad. La dosis máxima es de 28mg/10mg una vez al día.

Pacientes estabilizados tanto con donepecilo como con memantina:

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

Merital XR Plus se puede tomar con o sin alimentos. Las cápsulas de **Merital XR Plus** se pueden ingerir enteras sin masticar o se pueden abrir y verter el contenido sobre las comidas. Se debe consumir la totalidad del contenido de cada cápsula de **Merital XR Plus**; no se debe dividir la dosis.

Dosificación en Pacientes con Insuficiencia Renal Severa

Pacientes estabilizados con donepecilo y que no estén recibiendo memantina actualmente:

Estos pacientes, cuyo clearance de creatinina es de 5 a 29ml/min, se recomienda una dosis inicial de **Merital XR Plus** de 7mg/10mg una vez al día administrado por la noche. La dosis debe aumentarse hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 14mg/10mg una vez al día, por la noche, después de un mínimo de una semana.

Pacientes estabilizados tanto con donepecilo como con memantina:

Estos pacientes, quienes están estabilizados con clorhidrato de memantina 5mg dos veces al día o 14mg de liberación prolongada una vez al día y clorhidrato de donepecilo 10mg una vez al día, pueden cambiar a **Merital XR Plus** 14mg/10mg en una toma diaria.

CONTRAINDICACIONES

Merital XR Plus está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de memantina, al clorhidrato de donepecilo, a los derivados de la piperidina o a cualquiera de los excipientes utilizados en su fórmula.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Anestesia

Es probable que el clorhidrato de donepecilo, al ser un inhibidor de la colinesterasa, exagere la relajación muscular del tipo de la succinilcolina durante la anestesia.

Condiciones Cardiovasculares

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa (como donepecilo), pueden tener efectos vagotónicos en los nodos sinoatriales y atrioventriculares. Este efecto puede manifestarse como bradicardia o bloqueo cardíaco en pacientes con y sin anomalías subyacentes conocidas de la conducción cardíaca. Se han informado episodios sincopales en asociación con el uso de clorhidrato de donepecilo.

Durante la etapa de post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de *torsade de pointes*, con el uso de donepecilo. Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente o antecedentes familiares de esta afección, en pacientes tratados con medicamentos que afecten al intervalo QT con enfermedad cardíaca relevante preexistente (por ejemplo, insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia). Se puede plantear la realización de un seguimiento electrocardiográfico.

Úlcera Péptica y Hemorragia Gastrointestinal

A través de su acción primaria, se puede esperar que los inhibidores de la colinesterasa aumenten la secreción de ácidos gástricos debido a una mayor actividad colinérgica. Los pacientes tratados con **Merital XR Plus** deben ser monitoreados atentamente por síntomas de hemorragia gastrointestinal activa u oculta, especialmente aquellos con un mayor riesgo de padecer úlceras,



ROEMMERS

por ej. antecedentes de úlceras o aquellos que están recibiendo medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs).

Náuseas y Vómitos

Al iniciar la administración de clorhidrato de donepecilo, como una consecuencia predecible de sus propiedades farmacológicas, suelen presentarse diarrea, náuseas y vómitos. A pesar de que en la mayoría de los casos estos efectos son leves y transitorios y remiten durante el uso continuado, se debe observar a los pacientes atentamente al iniciar el tratamiento.

Condiciones Genitourinarias

Los colinomiméticos pueden causar obstrucción urinaria. Las condiciones que aumentan el pH de la orina pueden disminuir la eliminación urinaria de la memantina, lo cual resulta en un aumento de los niveles plasmáticos de la memantina.

Convulsiones

Se cree que los colinomiméticos, incluyendo el clorhidrato de donepecilo, tienen algún potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad convulsiva puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Condiciones Pulmonares

Debido a sus acciones colinomiméticas, se deben prescribir con cuidado los inhibidores de la colinesterasa a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Síndrome Neuroléptico maligno (SNM)

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de SNM en asociación con donepecilo. El SNM es una patología que puede amenazar la vida, particularmente en pacientes que también reciban antipsicóticos de forma concomitante. El SNM se caracteriza por presentar hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles de creatinfosfoquinasa sérica elevada; otros signos pueden incluir, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos o síntomas compatibles con SNM, o presenta fiebre alta de forma inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deberá suspender el tratamiento.

Rabdomiolisis

Se han notificado casos de rabdomiolisis, independientemente del SNM, y en estrecha relación temporal con el inicio del tratamiento con donepecilo o con el incremento de la dosis.

Embarazo:

Categoría C: **Merital XR Plus** debe usarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia



ROEMMERS

Se desconoce si la memantina o el donepecilo son excretados en la leche humana. Dado que muchos fármacos son excretados en la leche humana, se debe tener precaución al administrar **Merital XR Plus** a mujeres en el período de lactancia. No deberá utilizarse durante la lactancia; si fuera necesario, el médico suspenderá la lactancia.

Uso Pediátrico

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de **Merital XR Plus** en pacientes pediátricos.

Conducción de vehículos y uso de máquinas: La memantina puede alterar la capacidad de reacción. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que eviten la conducción de vehículos y la operación de maquinarias peligrosas hasta comprobar la sensibilidad a la droga.

Interacciones medicamentosas

Uso de Memantina con medicamentos que hacen que la orina sea alcalina: La depuración de memantina se redujo aproximadamente 80% bajo condiciones urinarias alcalinas con un pH de 8. En consecuencia, las alteraciones del pH urinario hacia la condición alcalina pueden llevar a una acumulación del fármaco con un posible incremento de las reacciones adversas. El pH urinario se altera por la dieta, los medicamentos (por ej., inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y el estado clínico del paciente (por ej., acidosis tubular renal o infecciones severas del tracto urinario). Por lo tanto, se debe utilizar la memantina con precaución bajo estas condiciones.

Uso de Memantina con otros antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA): El uso combinado de clorhidrato de memantina con otros antagonistas NMDA (amantadina, ketamina, y dextrometorfano) no ha sido evaluado sistemáticamente, y su uso deberá ser con precaución.

Efecto de la Memantina sobre el metabolismo de otros fármacos: La memantina inhibe en forma mínima a las siguientes enzimas CYP1A2, -2A6, -2C9, -2D6, -2E1, -3A4. En concentraciones mayores a las terapéuticas la memantina no induce las isoenzimas P450 CYP1A2, -2C9, -2E1 y -3A4/5. No se esperan interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por estas enzimas. La memantina no afecta la farmacocinética del sustrato CYP2B6 bupropión o su metabolito hidroxibupropion. La memantina no afecta la farmacocinética o la farmacodinamia de la warfarina.

Efectos de otros fármacos sobre la Memantina: La memantina se elimina fundamentalmente por vía renal, y no se espera que los medicamentos que son sustratos y/o inhibidores del sistema CYP450 alteren la farmacocinética de la memantina. Una dosis única de bupropion no afecta a la farmacocinética de la memantina a nivel estable.

Fármacos eliminados por vía renal y uso de Memantina: Dado que la memantina se elimina en parte por secreción tubular, la coadministración de fármacos que usan el mismo sistema catiónico renal, incluyendo la hidroclorotiazida (HCTZ), el triamtereno (TA), la metformina, la cimetidina, la



ROEMMERS

ranitidina, la quinidina, y la nicotina, podría potencialmente alterar los niveles plasmáticos de ambos agentes.

Fármacos con fuerte unión a las proteínas plasmáticas y Memantina

Dado que la unión a la proteína plasmática de la memantina es baja (45%), es improbable una interacción con fármacos con una fuerte unión a las proteínas plasmáticas, tales como warfarina y digoxina.

Efecto de otros medicamentos sobre el metabolismo de Donepecilo

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

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

Uso de Inhibidores de la colinesterasa

La coadministración de memantina con el inhibidor de la colinesterasa, clorhidrato de donepecilo, no afecta la farmacocinética de ninguno de los dos compuestos. Asimismo, la memantina no afecta a la inhibición de la colinesterasa por el donepecilo.

Uso de Donepecilo con anticolinérgicos

Debido a su acción terapéutica, los inhibidores de la colinesterasa, incluyendo el clorhidrato de donepecilo, tienen el potencial de interferir con la actividad de las medicaciones anticolinérgicas.

Uso de Donepecilo con colinomiméticos y otros Inhibidores de la colinesterasa

Se puede esperar un efecto sinérgico cuando se administran inhibidores de la colinesterasa, incluyendo clorhidrato de donepecilo, en forma concomitante con succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos tales como betanecol.

Efecto del Clorhidrato de Donepecilo en el metabolismo de otros fármacos

El clorhidrato de donepecilo tiene una baja tasa de unión a la enzima CYP3A4 por lo que no afectaría el metabolismo de cisaprida o terfenadina.

En concentraciones clínicamente relevantes el donepecilo no inhibiría en forma directa a CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19.

Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo tiene algún potencial de inducción enzimática.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del Clorhidrato de Donepecilo

El metabolismo del clorhidrato de donepecilo no se ve afectado en forma significativa por la administración concomitante de digoxina o cimetidina.

Fármacos con fuerte unión a las proteínas plasmáticas

El clorhidrato de donepecilo en concentraciones de 0,3 a 10 microgramos/ml no afecta la unión de la furosemida, digoxina, y warfarina a la albúmina humana. En forma similar, la unión del



ROEMMERS

clorhidrato de donepecilo a la albúmina humana no se ve afectada por la furosemida, la digoxina y la warfarina.

Fármacos que pueden prolongar el intervalo QTc

Dado que se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y *torsade de pointes* con donepecilo, se recomienda precaución cuando se utilice éste en combinación con otros medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QTc, como por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, citalopram, escitalopram, amitriptilina, derivados de la fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona, claritromicina, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina.

Farmacovigilancia: Merital XR Plus se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos de acuerdo a la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia propuestas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas con clorhidrato de memantina de liberación prolongada en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa:

Las reacciones adversas más frecuentes con clorhidrato de memantina de liberación prolongada en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa son: cefaleas, diarrea y mareos.

Otras reacciones adversas:

Trastornos Gastrointestinales: Diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos

Infecciones: Gripe

Metabólicas: Aumento de peso

Trastornos Músculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo: Dolor lumbar

Trastornos del Sistema Nervioso: Cefaleas, mareos, somnolencia

Trastornos Psiquiátricos: Ansiedad, depresión, agresión

Trastornos Renales y Urinarios: Incontinencia urinaria

Trastornos Vasculares: Hipertensión, hipotensión

Reacciones adversas con clorhidrato de donepecilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa:

Las reacciones adversas más frecuentes con clorhidrato de donepecilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada son: insomnio, calambres musculares y fatiga.

Efectos Generales: Accidente, infección, cefaleas, dolor, dolor lumbar, fiebre, dolor torácico

Sistema Cardiovascular: Hipertensión, hemorragia, síncope

Aparato Digestivo: Diarrea, vómitos, anorexia, náuseas

Sistema Hemático y Linfático: Equimosis



ROEMMERS

Sistemas Metabólico y Nutricional: Aumento de la CPK, deshidratación, hiperlipemia

Sistema Nervioso: Insomnio, hostilidad, nerviosismo, alucinaciones, somnolencia, mareos, depresión, confusión, labilidad emocional, trastorno de la personalidad

Piel y Anexos: Eczema

Aparato Urinario: Incontinencia urinaria

Sistema musculoesquelético: Rabdomiolisis.

SOBREDOSIFICACIÓN

El clorhidrato de memantina de liberación prolongada y el clorhidrato de donepecilo de liberación inmediata son los dos principios activos de **Merital XR Plus**. No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de clorhidrato de memantina; sin embargo, la eliminación de memantina puede aumentar por la acidificación de la orina. Anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como un antídoto para la sobredosis con clorhidrato de donepecilo. Al manejar casos de sobredosis, se recomienda considerar la posibilidad de la participación de múltiples medicamentos.

Por lo general, se deberán aplicar medidas de apoyo y el tratamiento debe ser sintomático.

Clorhidrato de Memantina

Los signos y síntomas que acompañan con mayor frecuencia a la sobredosis incluyen agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el ECG, incremento de la presión arterial, letargo, pérdida de consciencia, psicosis, inquietud, movimientos lentos, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad.

Clorhidrato de Donepecilo

Una sobredosis con inhibidores de la colinesterasa puede resultar en una crisis colinérgica caracterizada por severas náuseas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. La debilidad muscular en aumento es una posibilidad y puede resultar en la muerte si los músculos respiratorios están involucrados. Los anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como antídoto para las sobredosis con clorhidrato de donepecilo. Se recomienda el sulfato de atropina endovenoso titulado para efecto: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg IV con dosis subsiguientes basadas en la respuesta clínica.

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 A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

MERITAL XR PLUS cápsulas de liberación prolongada 14/10 mg: Envases conteniendo 15, 30 y 60 cápsulas de liberación prolongada.

MERITAL XR PLUS cápsulas de liberación prolongada 28/10 mg: Envases conteniendo 15, 30 y 60 cápsulas de liberación prolongada.



**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA**

**Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños
Conservar en lugar seco a temperatura ambiente inferior a 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

CERTIFICADO N°: 58.957

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Ingeniero Torcuato Di Tella 936/38 y Rivadavia 953/57, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires y/o Polo Industrial Ezeiza, Puente del Inca 2450, esquina Canelones, lote 31, Ciudad de Tristán Suárez, Partido de Ezeiza, Provincia de Buenos Aires.

Acondicionado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC – Luis Guillón – Provincia de Buenos Aires.

Fecha de última revisión:

Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658

ROEMMERS S.A.I.C.F.

Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires

www.roemmers.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-48303665 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.14 20:45:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.14 20:45:58 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MERITAL XR PLUS MEMANTINA/ DONEPECILO Cápsulas de liberación prolongada

Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.
- Este medicamento se le ha recetado a usted sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlo.

USO APROPIADO DE ESTE MEDICAMENTO

¿QUÉ ES MERITAL XR PLUS Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

MERITAL XR PLUS es un medicamento que requiere prescripción médica, utilizado para tratar la enfermedad de Alzheimer moderada a severa

ANTES DE USAR MERITAL XR PLUS

No tome MERITAL XR PLUS si usted:

Es alérgico al clorhidrato de memantina, al clorhidrato de donepecilo, a medicamentos que contienen piperidina o a alguno de los ingredientes en MERITAL XR PLUS.

Precauciones durante el embarazo y en mujeres en edad fértil

Embarazo: No tome MERITAL XR PLUS durante el embarazo. Si está embarazada o planea estarlo, debe avisar al médico antes de iniciar el tratamiento. Si durante el mismo quedara embarazada, consulte a su médico inmediatamente ya que no se recomienda tomar MERITAL XR PLUS durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si la memantina o el donepecilo son excretados en la leche humana. Dado que muchos fármacos son excretados en la leche humana, se debe tener precaución al administrar MERITAL XR PLUS a mujeres en el período de lactancia. No deberá utilizarse durante la lactancia; si fuera necesario, el médico le indicará suspender la lactancia.

Uso en Pediatría: No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de MERITAL XR PLUS en

pacientes pediátricos.

Antes de iniciar el tratamiento con MERITAL XR PLUS informe a su médico:

Antes de tomar MERITAL XR PLUS, informe a su médico todo sobre su condición médica, incluyendo si usted:

- tiene problemas cardiacos, incluyendo latidos irregulares, lentos o rápidos, insuficiencia cardíaca no compensada, infarto reciente del corazón.
- tiene asma o problemas pulmonares
- tiene convulsiones
- tiene úlceras estomacales
- tiene problemas de vejiga o renales
- tiene problemas hepáticos
- tiene planificados procedimientos quirúrgicos, dentales u otros procedimientos médicos con el uso de anestesia
- tiene alguna otra condición médica
- embarazo y lactancia: Si Ud. está embarazada o en período de lactancia, informe a su médico.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando, incluyendo los medicamentos con prescripción médica, aquellos de venta libre y vitaminas. Algunos medicamentos pueden influir en el uso de MERITAL XR PLUS o viceversa.

Conozca los medicamentos que toma. Haga una lista de los mismos para mostrar a su médico o farmacéutico cuando le indiquen un nuevo medicamento.

Debe informar al médico en caso de tratamiento simultáneo con los siguientes medicamentos:

amantadina,
ketamina,
dextrometorfano,
dantroleno,
baclofeno,
cimetidina,
ranitidina,
procainamida,
quinidina,
amiodarona,
sotalol,
citalopram, escitalopram,
amitriptilina,
fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona,



ROEMMERS

claritromicina, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina,
quinina,
nicotina,
hidroclorotiazida (o cualquier combinación con hidroclorotiazida),
anticoagulantes orales,
metformina,
triamtereno,
succinilcolina,
betanecol.

CÓMO TOMAR MERITAL XR PLUS

Tome MERITAL XR PLUS exactamente como su médico lo haya indicado.

- No modifique su dosis ni deje de tomar MERITAL XR PLUS sin consultarlo previamente con su médico.
- Tome MERITAL XR PLUS por vía oral una vez por la noche antes de acostarse.
- Tome MERITAL XR PLUS con o sin alimentos.
- No divida, mastique ni triture las cápsulas de MERITAL XR PLUS.
- No tome ninguna cápsula de MERITAL XR PLUS que esté dañada o que presente signos de que ha sido dañado el cierre de seguridad

Insuficiencia renal: Si tiene problemas graves de riñón se recomienda que el médico le reduzca la dosis. Si su problema renal es leve o moderado no es necesario que su médico ajuste la dosis.

Insuficiencia hepática: En pacientes con problemas hepáticos leves a moderados no es necesario un ajuste de la dosis.

Si toma más MERITAL XR PLUS del que debe:

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 A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Si olvidó tomar MERITAL XR PLUS:

Si olvida tomar una dosis, tome MERITAL XR PLUS en la forma en que ha sido planificada la dosis siguiente. No tome 2 dosis de MERITAL XR PLUS al mismo tiempo.

Si interrumpe el tratamiento con MERITAL XR PLUS:

No interrumpa el tratamiento con MERITAL XR PLUS, a menos que su médico lo haya indicado. Consulte a su médico antes de interrumpir o volver a iniciar su tratamiento.

Cualquier otra duda acerca de cómo usar este medicamento, consulte a su médico y/o farmacéutico.



ROEMMERS

POSIBLES EFECTOS INDESEABLES

Como todos los medicamentos, MERITAL XR PLUS puede tener efectos indeseables.

Informe a su médico si sufre alguno de los siguientes efectos indeseables

MERITAL XR PLUS puede causar efectos secundarios severos, incluyendo:

- Problemas musculares, en el caso de que requiera anestesia.
- Latidos lentos y desmayo. Esto ocurre con mayor frecuencia en personas con problemas cardíacos. Llame a su médico de inmediato si el paciente se desmaya mientras está tomando MERITAL XR PLUS.
- Acidez estomacal. Esto aumenta la posibilidad de úlceras y hemorragias, especialmente al estar tomando MERITAL XR PLUS. El riesgo es mayor para pacientes que tuvieron úlceras o que toman aspirinas u otros medicamentos para el dolor de tipo AINES.
- Náuseas y vómitos
- Dificultad para orinar
- Convulsiones
- Empeoramiento de los problemas pulmonares en personas con asma u otra enfermedad pulmonar.

Los efectos secundarios más comunes del clorhidrato de memantina incluyen:

- cefaleas
- diarrea
- mareos

Los efectos secundarios más comunes del donepecilo incluyen:

- diarrea
- falta de ganas de comer (anorexia)
- contusiones

Si durante el tratamiento con MERITAL XR PLUS, presenta fiebre con rigidez muscular, sudoración y disminución del nivel de consciencia (pueden ser síntomas de una alteración denominada "Síndrome Neuroléptico Maligno"); además presenta, debilidad, sensibilidad o dolor muscular, en particular si al mismo tiempo se encuentra mal, tiene fiebre o la orina es de color oscuro, esto se puede deber a una destrucción anormal del músculo que puede llegar a ser mortal y provocar problemas renales (una enfermedad denominada rabdomiólisis). En estos casos, debe suspender inmediatamente el tratamiento con MERITAL XR PLUS y consultar urgentemente a su médico.

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que lo incomode o que no desaparece. Estos no son todos los efectos posibles de MERITAL XR PLUS. Para más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Si observa cualquier otra reacción adversa no descrita en este prospecto, consulte a su médico.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada cápsula de liberación prolongada 14 mg / 10 mg contiene:

Ingredientes activos: Memantina Clorhidrato 14,0 mg, Donepecilo Clorhidrato 10,0 mg.

Ingredientes inactivos: Óxido de Hierro Amarillo (CI N°77492); Colorante rojo allura FD&C N° 40 (CI 16035); Colorante amarillo ocaso (CI 15985); Dióxido de titanio; Gelatina; Esferas de azúcar; Hidroxipropilmetilcelulosa; Etilcelulosa; Talco; Povidona K90; Triglicéridos de cadena media; Hidroxipropilcelulosa.

Cada cápsula de liberación prolongada 28 mg / 10 mg contiene:

Ingredientes activo: Memantina Clorhidrato 28,0 mg, Donepecilo Clorhidrato 10,0 mg.

Ingredientes inactivos: Óxido de Hierro Amarillo (CI N°77492); Colorante rojo allura FD&C N° 40 (CI 16035); Dióxido de titanio; Gelatina; Esferas de azúcar; Hidroxipropilmetilcelulosa; Etilcelulosa; Talco; Povidona K90; Triglicéridos de cadena media; Hidroxipropilcelulosa.

PRESENTACIONES

MERITAL XR PLUS cápsulas de liberación prolongada 14/10 mg: Envases conteniendo 15, 30 y 60 cápsulas.

MERITAL XR PLUS cápsulas de liberación prolongada 28/10 mg: Envases conteniendo 15, 30 y 60 cápsulas.

RECORDATORIO

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

MODO DE CONSERVACIÓN

Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente inferior a 30°C

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA**

No utilice MERITAL XR PLUS después de la fecha de vencimiento que figura en el embalaje.

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



MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

CERTIFICADO N°: 58.957

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Ingeniero Torcuato Di Tella 936/38 y Rivadavia 953/57, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires y/o Polo Industrial Ezeiza, Puente del Inca 2450, esquina Canelones, lote 31, Ciudad de Tristán Suárez, Partido de Ezeiza, Provincia de Buenos Aires.

Acondicionado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC – Luis Guillón – Provincia de Buenos Aires.

Fecha de última revisión:

Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658

ROEMMERS S.A.I.C.F.

Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires

www.roemmers.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-48303665 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.14 20:46:07 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.14 20:46:08 -03:00