



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-103718715-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-103718715-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ENDOCLAR PLUS 10/7 – ENDOCLAR PLUS 10/14 – ENDOCLAR PLUS 10/21 – ENDOCLAR PLUS 10/28 / DONEPECILO CLORHIDRATO – MEMANTINE CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: ENDOCLAR PLUS 10/7: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA, DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg – MEMANTINE CLORHIDRATO 7 mg; ENDOCLAR PLUS 10/14: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA, DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg – MEMANTINE CLORHIDRATO 14 mg; ENDOCLAR PLUS 10/21: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA, DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg – MEMANTINE CLORHIDRATO 21 mg; ENDOCLAR PLUS 10/28: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA, DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg – MEMANTINE CLORHIDRATO 28 mg; aprobado por Certificado N° 58.132.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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 Artículo 3° del 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 Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ENDOCLAR PLUS 10/7 – ENDOCLAR PLUS 10/14 – ENDOCLAR PLUS 10/21 – ENDOCLAR PLUS 10/28 / DONEPECILO CLORHIDRATO – MEMANTINE CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: ENDOCLAR PLUS 10/7: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA, DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg – MEMANTINE CLORHIDRATO 7 mg; ENDOCLAR PLUS 10/14: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA, DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg – MEMANTINE CLORHIDRATO 14 mg; ENDOCLAR PLUS 10/21: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA, DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg – MEMANTINE CLORHIDRATO 21 mg; ENDOCLAR PLUS 10/28: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA, DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg – MEMANTINE CLORHIDRATO 28 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-09429281-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-09429163-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.132, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2019-103718715-APN-DGA#ANMAT



Proyecto de Prospecto

ENDOCLAR PLUS 10/7 – 10/14 – 10/21 – 10/28

DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg

MEMANTINE CLORHIDRATO 7 / 14 / 21 / 28 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:

- ENDOCLAR PLUS 10/7:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 7,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, Cellactose 80, óxido férrico amarillo, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa 15, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, talco, dióxido de titanio, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

- ENDOCLAR PLUS 10/14:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 14,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio 7,40 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15, almidón pregelatinizado, Cellactose 80, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

- ENDOCLAR PLUS 10/21:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 21,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, Cellactose 80, óxido férrico amarillo, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa 15, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, talco, dióxido de titanio, c.s.p. 1 comprimido.

- ENDOCLAR PLUS 10/28:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 28,00 mg

ALEJANDRO SARAFOLLI

Apoderado

Dr. Marcelo G. Cassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12827



Excipientes: celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 15, almidón pregelatinizado, Cellactose 80, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Neuroprotector. Antidemencial (Cód. ATC: N06DX01 - N06DA02)

INDICACIONES:

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo en pacientes con tratamiento ya establecido con 10 mg de donepecilo, una vez al día.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

- Donepecilo clorhidrato:

Las actuales teorías sobre la patogénesis de los signos y síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer atribuyen algunos de ellos a una deficiencia de la neurotransmisión colinérgica. Donepecilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. A través de la inhibición de esta enzima, refuerza las funciones colinérgicas en el SNC. No hay evidencia de que donepecilo previene o disminuye la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

- Memantine clorhidrato:

La constante activación de los receptores N-metil-D aspartato (NMDA) del sistema nervioso central (SNC) por el aminoácido excitatorio glutamato ha sido asociada a contribuir a la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer. Memantine clorhidrato es un antagonista no competitivo y de afinidad moderada de los receptores NMDA.

No hay evidencia de que memantine previene o disminuye la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

FARMACOCINÉTICA:

- Donepecilo clorhidrato:

Absorción: donepecilo es bien absorbido, siendo la biodisponibilidad oral relativa del 100%. Tras la administración oral de donepecilo, la C_{max} se alcanza aproximadamente a las 3 - 4 horas de la toma. La farmacocinética es lineal en el rango de 1 - 10 mg, administrados a razón de una toma diaria. El estado estacionario se logra luego de aproximadamente 2-3 semanas desde el inicio del tratamiento. Una vez alcanzado éste, se observan ínfimas variaciones en las concentraciones plasmáticas de donepecilo y, en consecuencia, en su actividad farmacodinámica a lo largo del día.

La administración simultánea con los alimentos o el momento de administración de la dosis (mañana o tarde) no influyen sobre la tasa o la extensión de absorción de donepecilo clorhidrato.

ALEJANDRO SARAFOLLI

Apoderado

Dr. Marcello G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



Distribución: el volumen de distribución en el estado estacionario es de 12 – 16 litros/kg. Donepecilo se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas (principalmente a la albúmina y α_1 -glucoproteína ácida).

Metabolismo / eliminación: donepecilo se excreta en la orina inalterado y bajo la forma de múltiples metabolitos, resultantes de la biotransformación hepática a través del CYP2D6 y CYP3A4, y posterior glucuronización. Dos de los cuatro metabolitos principales son activos. Después de la administración de donepecilo marcado con C^{14} , la radioactividad plasmática (expresada como porcentaje de la dosis administrada) se recuperó en plasma como donepecilo inalterado (53%) y 6-O-desmetil donepecilo (11%), con similar actividad que donepecilo clorhidrato. Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada se recupera en orina y el 15% se recupera en materia fecal, en un período de 10 días, sugiriendo biotransformación y excreción urinaria como las rutas primarias de eliminación. La vida media de eliminación es aproximadamente de 70 horas. De la radioactividad recuperada en orina, 17% corresponde a donepecilo.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: las concentraciones plasmáticas medias de donepecilo, en pacientes de edad avanzada con enfermedad de Alzheimer, son comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos.

Insuficiencia renal: en pacientes con enfermedad renal de moderada a severa ($Cl_{Cr} < 18$ ml/min/ $1,73$ m²) no se ve afectado el clearance renal de donepecilo.

Insuficiencia hepática: luego de una dosis única, el clearance de donepecilo disminuyó en un 20 % en pacientes con cirrosis alcohólica estable.

Sexo y raza: el sexo y la raza no afectan significativamente los niveles plasmáticos de donepecilo.

- Memantine clorhidrato:

Se absorbe bien tras la administración oral y tiene una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéuticas. Se excreta principalmente inalterado en la orina y tiene una vida media de eliminación terminal de unos 60-80 horas. En un estudio que comparó la dosis de 28 mg de memantine clorhidrato de liberación prolongada, una vez al día, con 10 mg de liberación inmediata, dos veces al día, los valores de C_{max} y ABC_{0-24} fueron 48% y 33% mayores, respectivamente para el régimen terapéutico con memantine clorhidrato de liberación prolongada.

Absorción: tras la administración de múltiples dosis de memantine clorhidrato de liberación prolongada, la C_{max} se produce alrededor de 9-12 horas después de la toma. La administración simultánea con los alimentos no influye sobre la absorción. Sin embargo, la C_{max} se alcanza alrededor de 18 horas después de la administración con los alimentos, frente a 25 horas aproximadamente después de la administración lejos de las comidas.

Distribución: el volumen medio de distribución de memantine es 9,11 litros/kg y la tasa de unión a proteínas plasmáticas es baja (45%).

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



Metabolismo: memantine sufre metabolismo hepático parcial. El sistema enzimático CYP450 microsomal hepático no juega un papel significativo en el metabolismo de la droga.

Eliminación: la droga tiene una vida media de eliminación terminal de unas 60-80 horas. Alrededor del 48% del fármaco administrado se excreta sin cambios en la orina; el resto se convierte principalmente a tres metabolitos polares que poseen una mínima actividad antagonista del receptor NMDA: el conjugado N-glucurónico, memantine 6-hidroxilado, y memantine 1-nitroso-desaminado. Un total de 74% de la dosis administrada se excreta como la suma del fármaco original y el conjugado N-glucurónico. El clearance renal implica secreción tubular activa moderada por reabsorción tubular dependiente del pH.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: luego de la administración de una dosis única de 20 mg, el $ABC_{0-\infty}$ se incrementó un 4%, 60% y 115% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. La vida media de eliminación terminal se incrementó un 18%, 41% y 95% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: luego de la administración de una dosis única de 20 mg, no hubo cambios en la exposición a memantine (basados en ABC y la C_{max}) en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos. Sin embargo, la vida media de eliminación terminal se incrementó un 16% en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de memantine clorhidrato en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pacientes de edad avanzada: la farmacocinética de memantine en pacientes de edad avanzada es comparable a la de pacientes jóvenes.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

ENDOCLAR PLUS no constituye un tratamiento de inicio de la enfermedad de Alzheimer.

La dosis recomendada es 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/28, una vez al día.

-Pacientes estabilizados sólo con donepecilo:

La dosis inicial es 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/7, una vez al día. Esta dosis puede incrementarse de a 7 mg de memantine clorhidrato por semana, en función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/28, una vez al día.

La dosis máxima es 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/28, una vez al día.

-Pacientes estabilizados con donepecilo y memantine:

Los pacientes estabilizados con memantine (20 mg de liberación inmediata o 28 mg de liberación prolongada) y donepecilo (10 mg), pueden cambiar a 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/28, una vez al día.

ALEJANDRO SARAFIOGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



Se debe iniciar el tratamiento con ENDOCLAR PLUS, el día siguiente de la última dosis, de memantine y donepecilo, administrados por separado.

En el caso de olvido de una toma de ENDOCLAR PLUS, se debe administrar la siguiente dosis según la posología prevista, sin duplicar la misma.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia renal severa, estabilizados con donepecilo, la dosis inicial recomendada es de 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/7, una vez al día. Esta dosis puede incrementarse semanalmente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/14, una vez al día.

Los pacientes con insuficiencia renal severa ($Cl_{Cr} = 5-29$ ml/min) estabilizados con memantine clorhidrato (un comprimido de liberación inmediata de 5 mg, dos veces al día ó un comprimido de liberación prolongada de 14 mg/día y donepecilo clorhidrato (10 mg/día), pueden iniciar el tratamiento con 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/14, una vez al día.

Insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda el uso de ENDOCLAR PLUS.

Modo de administración:

Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin masticar, partir ni triturar, por la noche y pueden administrarse con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a donepecilo clorhidrato, a memantine clorhidrato, a los derivados de la piperidina o a cualquiera de los componentes del producto. Insuficiencia hepática severa.

ADVERTENCIAS:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados (como DSM IV o NINCDS-ADRDA).

Anestesia: a través de su actividad anticolinesterásica, donepecilo podría exagerar la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

Sistema cardiovascular: debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (como bradicardia o bloqueo aurículo-ventricular), en pacientes con o sin anomalías conocidas subyacentes a la conducción cardíaca. La posibilidad de estos signos debe tenerse en cuenta especialmente en el caso de pacientes con enfermedad del nódulo sinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular (bloqueo sinoauricular o aurículo-ventricular). Se han reportado casos de síncope en asociación con el uso de donepecilo.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado


Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



Náuseas y vómitos: como una consecuencia predecible de las propiedades farmacológicas de donepecilo, al igual que con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, pueden presentarse diarrea, náuseas y vómitos, con mayor frecuencia con la dosis de 10 mg. En la mayoría de los casos estos efectos adversos han sido leves y transitorios (1 a 3 semanas de duración) y desaparecieron en el transcurso del tratamiento.

Sistema gastrointestinal: a través de su acción primaria, los inhibidores de la colinesterasa pueden incrementar la secreción ácida gástrica debido a una mayor actividad colinérgica. Los estudios clínicos con donepecilo no mostraron un incremento, comparado con placebo, en la incidencia de úlcera péptica o de hemorragia gastrointestinal. Por lo tanto, durante el tratamiento con ENDOCLAR PLUS será necesario un monitoreo de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras gástricas (como pacientes con antecedentes de úlcera o que reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroides).

Sistema genitourinario: los agentes colinomiméticos pueden causar trastornos miccionales y obstrucción del flujo de salida de la vejiga; sin embargo, este efecto no se ha observado en los estudios clínicos con donepecilo.

Todos aquellos factores que incrementen el pH urinario (como modificaciones radicales del régimen alimentario, ingesta importante de alcalinizantes, acidosis tubular renal, infección severa de las vías urinarias debida al género *Proteus*) pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina e incrementar sus niveles plasmáticos.

Convulsiones: se cree que los agentes colinomiméticos, incluyendo donepecilo, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las mismas pueden ser causadas como consecuencia de la enfermedad de Alzheimer.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): una condición potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa, se ha reportado que ocurren muy raramente en asociación con donepecilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos concomitantes. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, debe interrumpirse el tratamiento.

PRECAUCIONES:

Sistema respiratorio: debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución a pacientes con historia de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria: dado que este producto puede alterar la velocidad de reacción en pacientes que conducen vehículos u operan maquinarias y que la enfermedad de Alzheimer *per se* conduce a un deterioro de tales aptitudes, se recomienda precaución en pacientes que operan maquinarias peligrosas o conducen automóviles.

Poblaciones especiales:

ALEJANDRO SARAFOLLI

Apodorado

Dr. Marcelo S. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



Embarazo: no habiendo estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, el producto debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos.

Lactancia: se desconoce si memantine y donepecilo se excretan en la leche materna humana. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche humana, se desaconseja su empleo en madres que amamantan.

Pacientes de edad avanzada: los estudios clínicos de memantine y donepecilo no revelaron una diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas entre pacientes mayores o menores de 65 años.

Pacientes pediátricos: no se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes pediátricos.

Interacciones medicamentosas:

Donepecilo clorhidrato:

Efectos de otras drogas sobre el metabolismo de donepecilo: *in vitro* los inhibidores de CYP3A4 (como ketoconazol) y CYP2D6 (como quinidina), inhiben el metabolismo de donepecilo. El significado clínico de esta inhibición se desconoce. Inductores de CYP3A4 (como fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina, fenobarbital) podrían incrementar el índice de eliminación de donepecilo.

- Estudios farmacocinéticos demostraron que la administración de donepecilo no se ve afectada significativamente por la administración conjunta con digoxina o cimetidina no afecta el metabolismo de donepecilo.

En un estudio *in vitro* se observó que donepecilo no es sustrato de la glicoproteína P.

Efecto de donepecilo sobre el metabolismo de otras drogas: según estudios *in vitro*, donepecilo a concentraciones clínicamente significativas no ejerce inhibición de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19. Asimismo, donepecilo no afecta la farmacocinética de teofilina, cimetidina, warfarina, digoxina ni ketoconazol.

Uso del donepecilo con agentes anticolinérgicos: debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa, incluyendo donepecilo, poseen el potencial de interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos.

Uso del donepecilo con agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa: cuando los inhibidores de la colinesterasa, incluyendo donepecilo, se administran concomitantemente con succinilcolina, bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos (como betanecol), se puede esperar un efecto sinérgico.

Drogas con elevada unión a proteínas: estudios *in vitro* demostraron que, donepecilo en concentraciones de 0,3-10 µg/ml no afecta la unión de furosemida, digoxina y warfarina a la albúmina. Asimismo, la unión de donepecilo a albúmina no se ve afectada por las mismas.

Memantine clorhidrato:

Uso de memantine con otros antagonistas de receptores NMDA: el uso concomitante de memantine y otros antagonistas NMDA (como amantadina, ketamina y dextrometorfano) no ha sido sistemáticamente evaluado. No obstante, se debe utilizar con precaución.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Dr. Massimo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



Uso de memantine con drogas que alcalinizan la orina: el clearance renal de memantine se reduce hasta un 80 % cuando se alcaliniza la orina hasta un pH = 8,0. Por lo tanto, la alteración del pH de la orina hacia la condición alcalina puede llevar a una acumulación de la droga con un posible incremento de las reacciones adversas. El pH urinario puede ser modificado por la dieta, la administración de drogas (como inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y por la condición clínica del paciente (como acidosis tubular renal, infección severa del tracto urinario). En consecuencia, se recomienda precaución durante el tratamiento con memantine en dichas condiciones.

Uso de memantine con inhibidores de la colinesterasa: la administración conjunta de memantine con inhibidores de la colinesterasa, no afectó la farmacocinética de ningún componente. Asimismo, memantine no afectó la inhibición de la colinesterasa por donepecilo.

Efecto de memantine sobre el metabolismo de otras drogas: estudios *in vitro* indican que a concentraciones superiores a las terapéuticas, memantine no induce las isoenzimas del CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5). Por lo tanto, no se esperan interacciones farmacocinéticas con drogas metabolizadas por dichas isoenzimas.

Además, se han realizado estudios farmacocinéticos que evaluaron la interacción de memantine con warfarina y bupropión. Memantine no afectó la farmacocinética del bupropión, ni de su metabolito hidroxibupropión, como tampoco afectó la farmacocinética ni la farmacodinamia de warfarina (RIN).

Efecto de otras drogas sobre memantine: memantine se excreta por vía renal, por lo tanto las drogas que son sustratos o inhibidores del CYP450 no alteran la farmacocinética de memantine.

Drogas eliminadas por mecanismos renales: la coadministración de memantine con drogas que comparten el mismo mecanismo de eliminación (como hidroclorotiazida, triamtereno, metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, nicotina) puede causar niveles plasmáticos alterados de ambas drogas. Sin embargo, la administración concomitante de memantine clorhidrato con triamtereno, hidroclorotiazida no afectó la biodisponibilidad de las primeras dos, pero disminuyó un 20% la biodisponibilidad de hidroclorotiazida. Al administrar concomitantemente memantine clorhidrato con gliburida y metformina no se vio afectada la farmacocinética ni la farmacodinamia de ninguna de las tres drogas.

Drogas con elevada unión a proteínas: debido a que memantine presenta baja unión a proteínas, es poco probable la interacción con drogas que presentan elevada unión a proteínas plasmáticas (como warfarina, digoxina).

REACCIONES ADVERSAS:

Donepecilo clorhidrato:

Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del medicamento: en estudios clínicos controlados, las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento afectaron al 12% de los pacientes tratados con donepecilo clorhidrato vs el 7% de los pacientes del grupo placebo.

ALEJANDRO SARAFOLLI

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



Las reacciones adversas más comúnmente reportadas que condujeron a la discontinuación del tratamiento (con una incidencia $\geq 2\%$ y dos veces la frecuencia observada con placebo), fueron: anorexia, náuseas, diarrea, infección del tracto urinario.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa tratados con donepecilo (con una incidencia $\geq 5\%$ y dos veces la frecuencia observada con placebo), fueron: diarrea, anorexia, vómitos, náusea, equimosis.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, fueron: insomnio, calambre muscular, fatiga.

Las reacciones adversas reportadas con una incidencia $\geq 2\%$ y superior a placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa, fueron:

Cardiovasculares: síncope, hipertensión, hemorragia.

Metabólicas y nutricionales: incremento de la creatina fosfoquinasa, deshidratación, hiperlipemia.

Musculoesqueléticas: artritis, dolor de espalda, rabdomiolisis*.

Neurológicas: mareos, somnolencia, síndrome neuroléptico maligno.

*Se ha reportado, la ocurrencia de rabdomiolisis (una reacción adversa muy rara $\geq 1/10000$) independientemente del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha asociación temporal con el inicio de donepecilo o el aumento de la dosis.

Psiquiátricas: insomnio, depresión, nerviosismo, hostilidad, alucinaciones, confusión, desorden de personalidad, labilidad emocional.

Urogenitales: Incontinencia urinaria.

Dermatológicas: eczema.

Otras: cefalea, dolor, accidentes, fiebre, infección, dolor de pecho.

Reportes postcomercialización: desde la introducción de donepecilo clorhidrato en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): dolor abdominal, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco (todos los tipos), anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis, rash, rabdomiolisis, prolongación de QTc y torsión de puntas

Memantine clorhidrato:

Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento: en estudios clínicos placebo-controlados, las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento afectaron al 10% de los pacientes tratados con 28 mg/día de memantine liberación prolongada vs el 6% de los pacientes del grupo placebo. Mareo, fue la reacción adversa más comúnmente observada (1,5%) que llevó a la discontinuación del tratamiento.

ALEJANDRO SARAFOLUJ

Apoderado

Dr. Marcelo C. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa tratados con memantine clorhidrato de liberación prolongada (con una incidencia $\geq 5\%$ y superior a placebo), fueron: cefalea, diarrea, mareo.

Las reacciones adversas reportadas con una incidencia $\geq 2\%$ y superior a placebo, fueron:

Neurológicas: somnolencia.

Psiquiátricas: reacción agresiva, ansiedad, depresión.

Cardiovasculares: hipertensión, hipotensión.

Gastrointestinales: constipación, vómitos, dolor abdominal.

Metabólicas y nutricionales: aumento de peso.

Musculoesqueléticas: dolor de espalda.

Urinarias: incontinencia urinaria.

Otras: síndrome gripal.

Reportes postcomercialización: desde la introducción de memantine clorhidrato en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): pancreatitis, insuficiencia renal aguda, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, ideación suicida, agranulocitosis, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatitis, leucopenia (incluyendo neutropenia), pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Donepecilo clorhidrato:

Las sobredosis con inhibidores de la colinesterasa pueden causar crisis colinérgicas caracterizadas por náuseas severas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso, convulsiones. Asimismo, es posible que se produzca debilidad muscular progresiva que puede causar la muerte si la misma compromete los músculos respiratorios.

Tratamiento: en caso de sobredosificación, se recomienda instaurar un tratamiento sintomático y de soporte. Considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas. Anticolinérgicos terciarios (como atropina), pueden utilizarse como antídoto para la sobredosis con donepecilo clorhidrato. Se recomienda la administración intravenosa de sulfato de atropina, titulada para obtener el efecto deseado: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg I.V., con dosis subsiguientes basadas en la respuesta clínica. Se han registrado respuestas atípicas en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cuando se administraron otros colinomiméticos conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios (como glucopirrolato). Se desconoce si donepecilo clorhidrato y/o sus metabolitos pueden extraerse por hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración.

Memantine clorhidrato:

Los signos y síntomas reportados por sobredosis con formulaciones de memantine (monodroga o combinadas con otras drogas y/o alcohol) en estudios clínicos y con productos del mercado, incluyen:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Fassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el electrocardiograma, aumento de la presión arterial, letargo, pérdida de la conciencia, psicosis, inquietud, agitación, movimientos más lentos, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. Se ha informado un caso de sobredosis en un paciente que ingirió 2,0 g de memantine en combinación con hipoglucemiantes, reportándose: coma, diplopía y agitación. El paciente se recuperó posteriormente.

Otro caso informado, fue el de un paciente que ingirió 112 mg/día de memantine liberación prolongada durante 31 días, reportándose: elevación del ácido úrico sérico, elevación de la fosfatasa alcalina sérica y bajo recuento de plaquetas.

No se han reportado casos fatales por sobredosis con memantine. Muy raramente, se ha reportado un caso fatal por sobredosis con memantine y múltiples drogas. Sin embargo, se desconoce la relación entre memantine y el resultado fatal.

Tratamiento: no se conoce un antídoto específico para memantine. En caso de sobredosificación, se recomienda instaurar un tratamiento sintomático y de soporte. Considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas. La eliminación de memantine puede incrementarse mediante la acidificación de la orina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

PRESENTACIÓN:

Envases con 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

ENDOCLAR PLUS 10/7: Comprimidos redondos, de color celeste.

ENDOCLAR PLUS 10/14: Comprimidos oblongos color amarillo claro.

ENDOCLAR PLUS 10/21: Comprimidos redondos, de color amarillo.

ENDOCLAR PLUS 10/28: Comprimidos oblongos color amarillo oscuro.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 58.132

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Logo "libre de gluten"

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matricul. N° 12627



agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, marcos, cambios en el electrocardiograma, aumento de la presión arterial, letargo, pérdida de la conciencia, psicosis, inquietud, agitación, movimientos más lentos, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. Se ha informado un caso de sobredosis en un paciente que ingirió 2,0 g de memantine en combinación con hipoglucemiantes, reportándose: coma, diplopía y agitación. El paciente se recuperó posteriormente.

Otro caso informado, fue el de un paciente que ingirió 112 mg/día de memantine liberación prolongada durante 31 días, reportándose: elevación del ácido úrico sérico, elevación de la fosfatasa alcalina sérica y bajo recuento de plaquetas.

No se han reportado casos fatales por sobredosis con memantine. Muy raramente, se ha reportado un caso fatal por sobredosis con memantine y múltiples drogas. Sin embargo, se desconoce la relación entre memantine y el resultado fatal.

Tratamiento: no se conoce un antídoto específico para memantine. En caso de sobredosificación, se recomienda instaurar un tratamiento sintomático y de soporte. Considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas. La eliminación de memantine puede incrementarse mediante la acidificación de la orina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

PRESENTACIÓN:

Envases con 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

ENDOCLAR PLUS 10/7: Comprimidos redondos, de color celeste.

ENDOCLAR PLUS 10/14: Comprimidos oblongos color amarillo claro.

ENDOCLAR PLUS 10/21: Comprimidos redondos, de color amarillo.

ENDOCLAR PLUS 10/28: Comprimidos oblongos color amarillo oscuro.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 58.132

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Logo "libre de gluten"

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFÓGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-103718715- BALIARDA - Prospectos - Certificado N58.132.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.02 18:04:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.02 18:04:57 -03:00

Información para el paciente

ENDOCLAR PLUS 10/7 – 10/14 – 10/21 – 10/28

DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg

MEMANTINE CLORHIDRATO 7 / 14 / 21 / 28 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda **CONSULTE A SU MÉDICO.**

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionado en este prospecto, **INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.**

¿Que contiene ENDOCLAR PLUS?

Contiene dos sustancias:

- *Donepecilo*, pertenece a la familia de los medicamentos denominados inhibidores de la colinesterasa y se utiliza para tratar la demencia en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Mejora las funciones mentales (como memoria, atención, el razonamiento y habilidades relacionadas con el lenguaje, interacción social y desempeño cotidiano). Donepecilo puede mejorar la capacidad de pensar y recordar, ó retrasar la pérdida de estas capacidades.

- *Memantine*, pertenece al grupo de los medicamentos denominados antagonistas de los receptores NMDA y se utiliza para tratar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Funciona al reducir la actividad anormal en el cerebro y mejorando la capacidad para pensar y recordar. Asimismo, puede desacelerar la pérdida de estas capacidades en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

¿En qué pacientes está indicado el uso de ENDOCLAR PLUS?

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo en pacientes con tratamiento ya establecido con 10 mg de donepecilo, una vez al día.

¿En qué casos no debo tomar ENDOCLAR PLUS?

No debe tomarlo si usted:

- Es alérgico (hipersensible) a memantine, donepecilo, derivados de la piperidina o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").

- Tiene problemas hepáticos severos.

- No debe administrarse en menores de 18 años.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, usted debe informarle si:

ALEJANDRO SARAFOLW

Apoderado


Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



- Va a ser sometido a alguna cirugía o práctica médica que requiera anestesia.
- Tiene problemas de corazón o presenta bradicardia o síncope.
- Tiene o ha tenido antecedentes de úlcera gástrica o problemas gástricos.
- Se encuentra bajo tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroides (como ibuprofeno).
- Presenta diarrea, náuseas y vómitos.
- Tuvo o tiene dificultad para orinar o infecciones severas de las vías urinarias.
- Padece convulsiones.
- Posee antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí, debe informarle a su médico si está embarazada, o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle, ya que el uso de ENDOCLAR PLUS no está recomendado durante la lactancia.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que tanto donepecilo como memantine pueden afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción de donepecilo y/o memantine. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como: amantadina, ketamina, dextrometorfano, alcalinizantes urinarios (como acetazolamida, bicarbonato de sodio), ketoconazol, quinidina, nicotina, ranitidina, cimetidina, metformina, triamtereno, hidroclorotiazida, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina, fenobarbital, anticolinérgicos (como bromuro de ipratropio, tiotropio), agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa (como succinilcolina, betanecol).

¿Qué dosis debo tomar de ENDOCLAR PLUS y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Se recomienda iniciar la terapia con ENDOCLAR PLUS sólo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente que la ingesta del fármaco se realice en forma correcta.

ENDOCLAR PLUS no constituye un tratamiento de inicio de la enfermedad de Alzheimer.

-Pacientes estabilizados sólo con donepecilo:

La dosis inicial es 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/7, una vez al día. Esta dosis puede incrementarse de a 7 mg de memantine clorhidrato por semana, en función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/28, una vez al día.

La dosis máxima es 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/28, una vez al día.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



-Pacientes estabilizados con donepecilo y memantine:

Pacientes estabilizados con memantine (20 mg/día de liberación inmediata o 28 mg/día de liberación prolongada) y donepecilo (10 mg/día), pueden cambiar a 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/28, una vez al día.

Se debe iniciar el tratamiento con ENDOCLAR PLUS, el día siguiente de la última dosis, de memantine y donepecilo, administrados por separado.

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de ENDOCLAR PLUS?

Si usted padece insuficiencia renal leve a moderada, no es necesario modificar la dosis. Si usted padece insuficiencia renal severa, posiblemente su médico le modifique la dosis.

¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis de ENDOCLAR PLUS?

Si usted padece de insuficiencia hepática de leve a moderada probablemente su médico le indicará el esquema posológico normal. Si usted padece de insuficiencia hepática severa, no se recomienda el uso de ENDOCLAR PLUS.

¿Cómo debo tomar ENDOCLAR PLUS?

Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin masticar, partir ni triturar, por la noche y puede tomarse con o fuera de las comidas.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento de ENDOCLAR PLUS?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de ENDOCLAR PLUS?

Si usted olvidó tomar una dosis, tome la siguiente dosis según lo programado. No ingiera más de una dosis al día. Si usted olvidó tomar la dosis durante varios días, no ingiera la dosis programada hasta no haber consultado con su médico.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de ENDOCLAR PLUS mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada del producto, consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 o del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

¿Puedo conducir, operar maquinarias pesadas o realizar tareas peligrosas durante el tratamiento con ENDOCLAR PLUS?

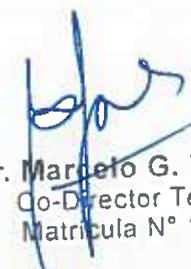
Evite conducir y operar maquinarias o realizar tareas peligrosas hasta que conozca cómo le afecta ENDOCLAR PLUS.

¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con ENDOCLAR PLUS?

Como todos los medicamentos, ENDOCLAR PLUS puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado


Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el uso de donepecilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa, fueron: diarrea, anorexia, vómitos, náuseas, equimosis (hematomas).

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el uso de donepecilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, fueron: insomnio, calambre muscular, fatiga.

Otras reacciones adversas observadas con menor frecuencia con el uso de donepecilo, fueron: hipertensión, hemorragia, síncope (pérdida breve de la conciencia), deshidratación, artritis (inflamación de las articulaciones), dolor de espalda, mareo, somnolencia, depresión, nerviosismo, alucinaciones, confusión, desorden de personalidad, labilidad emocional (cambios intensos en el estado de ánimo o reacciones extremas ante situaciones cotidianas), incontinencia urinaria, eczema (enrojecimiento de la piel y picazón), dolor, fiebre, dolor de pecho, infección.

Algunas reacciones adversas reportadas durante la comercialización de donepecilo, fueron: dolor abdominal, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco, hepatitis, pancreatitis, rash, síndrome neuroléptico maligno.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el uso de memantine en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa, fueron: dolor de cabeza, diarrea, mareo.

Con menor frecuencia se ha observado: somnolencia, reacción agresiva, ansiedad, depresión, hipertensión, hipotensión, constipación, dolor abdominal, aumento de peso, vómitos, dolor de espalda, incontinencia urinaria, síndrome gripal.

Algunas reacciones adversas reportadas durante la comercialización de memantine, fueron: pancreatitis, insuficiencia renal aguda, síndrome de Stevens-Johnson, ideación suicida, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatitis.

Si usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

¿Puede presentarse alguna reacción adversa seria que requiera inmediata asistencia médica?

Sí, raramente pueden presentarse reacciones adversas serias llamadas rabdomiolisis y síndrome neuroléptico maligno asociadas a la administración de donepecilo.

Si usted utiliza este medicamento y presenta:

- orina de color oscuro o rojo, disminución de la producción de orina, debilidad, rigidez, o dolor muscular (rabdomiolisis).
- fiebre, aumento de la frecuencia cardíaca, o respiratoria, alteración de la presión arterial, sudoración abundante y/o alteraciones del estado de conciencia (síntomas asociados al Síndrome Neuroléptico Maligno).

Deje de usar donepecilo y consulte al médico inmediatamente.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado


Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

Si usted está al cuidado de un paciente que recibe este medicamento, esté atento a la aparición de los síntomas antes mencionados. En caso de presentarse, suspenda el uso de donepecilo y consulte al médico inmediatamente.

¿Cómo debo conservar ENDOCLAR PLUS?

Debe conservarse a una temperatura entre 15°C y 30° C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice el producto después de su fecha de vencimiento.

Mantenga éste y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de ENDOCLAR PLUS 10/7 contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 7,00 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, Cellactose 80, óxido férrico amarillo, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa15, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, talco, dióxido de titanio, laca azul brillante. c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de ENDOCLAR PLUS 10/14 contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 14,00 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 15, almidón pregelatinizado, Cellactose 80, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo. c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de ENDOCLAR PLUS 10/21 contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 21,00 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, Cellactose 80, óxido férrico amarillo, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa 15, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, talco, dióxido de titanio. c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de ENDOCLAR PLUS 10/28 contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 28,00 mg.

ALEJANDRO SARAFOLUJ

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



Excipientes: celulosa microcristalina silicificada, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 15, almidón pregelatinizado, Cellactose 80, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo. c.s.p. 1 comprimido.

Contenido del envase:

Envases con 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

ENDOCLAR PLUS 10/7: comprimidos redondos, de color celeste.

ENDOCLAR PLUS 10/14: comprimidos oblongos, de color amarillo claro.

ENDOCLAR PLUS 10/21: comprimidos redondos, de color amarillo.

ENDOCLAR PLUS 10/28: comprimidos oblongos, de color amarillo oscuro.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de ENDOCLAR PLUS en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 58132

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Logo “libre de gluten”

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Coordinador Técnico
Matrícula N° 12627



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-103718715- BALIARDA - inf. pacientes - Certificado N58.132.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.02 18:04:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.02 18:04:42 -03:00