



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

*"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"*

**DISPOSICIÓN N° 4024**

BUENOS AIRES, 21 MAY 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018550-13-0 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 autorización para comercializar la nueva forma farmacéutica CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA en las concentraciones de MEMANTINE CLORHIDRATO 7 mg, MEMANTINE CLORHIDRATO 14 mg, MEMANTINE CLORHIDRATO 21 mg y MEMANTINE CLORHIDRATO 28 mg, para la especialidad medicinal denominada: NEUROPLUS, inscripta en el REM con el Certificado N° 47.363.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

**DISPOSICIÓN N° 4024**

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que a fojas 1271 y 1274 consta el informe técnico de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 1886/14.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A. la nueva forma farmacéutica CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA en las concentraciones de MEMANTINE CLORHIDRATO 7 mg, MEMANTINE CLORHIDRATO 14 mg, MEMANTINE CLORHIDRATO 21 mg y



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

*"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"*

## **DISPOSICIÓN N° 4024**

MEMANTINE CLORHIDRATO 28 mg, para la especialidad medicinal denominada NEUROPLUS, inscrita en el REM con el Certificado N° 47.363, autorizada por Disposición ANMAT N° 5289/98.

ARTICULO 2º.- Acéptanse los datos característicos para la nueva forma farmacéutica CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.363 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al

Rp.  
2/10



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 4024

interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con rótulo, prospecto, información para el paciente y Anexo de modificaciones, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-018550-13-0

DISPOSICION N°

4024

mb

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

lp / 4  
Q



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

*"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"*

## ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4024**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.363 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma BALIARDA S.A. para la especialidad medicinal denominada NEUROPLUS, otorgada según Disposición N° 5289/98, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-004305-98-9.

Nombre Comercial: NEUROPLUS XR 7.

Genérico/s: MEMANTINE CLORHIDRATO.

Forma Farmacéutica: CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Clasificación ATC: MEM980407.

Vías de Administración: ORAL.

Indicaciones: Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de intensidad moderada a severa.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: MEMANTINE CLORHIDRATO 7,000 mg.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Excipientes: Pellets de isomaltosa 54,700 mg, Eudragit RL 100 4,650 mg, Eudragit NE30D 10,400 mg, Lactosa monohidrato 5,600 mg, Estearato de magnesio 5,200 mg (composición de la cápsula: Dióxido de titanio 0,016 mg, Agua 7,680 mg, Gelatina 40,300 mg, D&C Amarillo 10 (CI 47005) 0,001 mg, Azul brillante FCF (CI 42092) 0,001 mg, Colorante azorrubina (CI 14720) 0,002 mg).

Origen del Producto: SINTÉTICO.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC – ACLAR (PCTFE) INCOLORO CON PROTECCIÓN ANTI UV/ALUMINIO.

Presentaciones: 14, 15, 28, 30, 56 y 60 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Contenido por Unidad de Venta: 14, 15, 28, 30, 56 y 60 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de Conservación: MANTENER A TEMPERATURA NO SUPERIOR A 30° C. PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta.

Nombre Comercial: NEUROPLUS XR 14.

Genérico/s: MEMANTINE CLORHIDRATO.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Forma Farmacéutica: CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Clasificación ATC: MEM980407.

Vías de Administración: ORAL.

Indicaciones: Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de intensidad moderada a severa.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: MEMANTINE CLORHIDRATO 14,000 mg.

Excipientes: Pellets de isomaltosa 109,400 mg, Eudragit RL 100 9,300 mg, Eudragit NE30D 20,800 mg, Lactosa monohidrato 11,200 mg, Estearato de magnesio 10,400 mg (composición de la cápsula: Dióxido de titanio 0,032 mg, Agua 7,680 mg, Gelatina 40,288 mg)

Origen del Producto: SINTÉTICO.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC – ACLAR (PCTFE) INCOLORO CON PROTECCIÓN ANTI UV/ALUMINIO.

Presentaciones: 14, 15, 28, 30, 56 y 60 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Contenido por Unidad de Venta: 14, 15, 28, 30, 56 y 60 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Período de vida Útil: 24 Meses.

*R. V. J.*  
*Y. C.*



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Forma de Conservación: MANTENER A TEMPERATURA NO SUPERIOR A 30° C. PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta.

Nombre Comercial: NEUROPLUS XR 21.

Genérico/s: MEMANTINE CLORHIDRATO.

Forma Farmacéutica: CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Clasificación ATC: MEM980407.

Vías de Administración: ORAL.

Indicaciones: Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de intensidad moderada a severa.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: MEMANTINE CLORHIDRATO 21,000 mg.

Excipientes: Pellets de isomaltosa 41,400 mg, Eudragit RL 100 14,000 mg, Eudragit NE30D 11,400 mg, Lactosa monohidrato 6,100 mg, Estearato de magnesio 5,600 mg (composición de la cápsula: Dióxido de titanio 0,411 mg, Agua 7,680 mg, Gelatina 39,900 mg, Azul brillante FCF (CI 42092) 0,008 mg, Colorante rojo 33 (CI 17200) 0,001 mg).

Origen del Producto: SINTÉTICO.





"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC – ACLAR (PCTFE) INCOLORO CON PROTECCIÓN ANTI UV/ALUMINIO.

Presentaciones: 14, 15, 28, 30, 56 y 60 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Contenido por Unidad de Venta: 14, 15, 28, 30, 56 y 60 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de Conservación: MANTENER A TEMPERATURA NO SUPERIOR A 30° C. PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta.

Nombre Comercial: NEUROPLUS XR 28.

Genérico/s: MEMANTINE CLORHIDRATO.

Forma Farmacéutica: CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Clasificación ATC: MEM980407.

Vías de Administración: ORAL.

Indicaciones: Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de intensidad moderada a severa.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: MEMANTINE CLORHIDRATO 28,000 mg.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Excipientes: Pellets de isomaltosa 55,200 mg, Eudragit RL 100 18,700 mg, Eudragit NE30D 15,200 mg, Lactosa monohidrato 8,100 mg, Estearato de magnesio 7,500 mg (composición de la cápsula: Dióxido de titanio 0,013 mg, Agua 7,680 mg, Gelatina 40,292 mg, Azul brillante FCF (CI 42092) 0,013 mg, Colorante azorrubina (CI 14720) 0,002 mg).

Origen del Producto: SINTÉTICO.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC – ACLAR (PCTFE) INCOLORO CON PROTECCIÓN ANTI UV/ALUMINIO.

Presentaciones: 14, 15, 28, 30, 56 y 60 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Contenido por Unidad de Venta: 14, 15, 28, 30, 56 y 60 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de Conservación: MANTENER A TEMPERATURA NO SUPERIOR A 30° C. PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: BALIARDA S.A. (ALBERTI 1255/65/69/83, SAAVEDRA 1242/48/54/60/62 y SANTA CRUZ 240/44/46/48/50, CABA).



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

Proyectos de rótulos de fojas 1216 a 1227; prospectos de fojas 1228 a 1248; información para el paciente de fojas 1249 a 1260; corresponde desglosar las fojas 1216, 1219, 1222, 1225, 1228 a 1234, 1249 a 1252 respectivamente, las que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización N° 47.363.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.363, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... <sup>21 MAY 2015</sup> días, del mes.....

Expediente N° 1-0047-0000-018550-13-0

DISPOSICION N°:

**4024**

mb

*ifb*  
*RQ*  
*f*

**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

21 MAY 2015

4024



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo  
**NEUROPLUS XR 7**  
**MEMANTINE**

Cápsulas de liberación prolongada  
Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 14 cápsulas de liberación prolongada

**FORMULA:**

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Memantine clorhidrato 7,0 mg

Excipientes: Pellets de isomaltosa, Eudragit RL100, Eudragit NE30D, lactosa monohidrato, estearato de magnesio (composición de la cápsula: dióxido de titanio, agua, gelatina, D&C amarillo, colorante azorrubina, azul brillante FCF).

**POSOLOGÍA:**

Según prospecto interno.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

*Conservación:* Mantener a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 47363

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

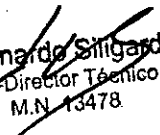
Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Igual rótulo para el envase con 15, 28, 30, 56 y 60 cápsulas de liberación prolongada.*

  
ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

  
Leonardo Siligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13478

4024



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo  
**NEUROPLUS XR 14**  
**MEMANTINE**

Cápsulas de liberación prolongada

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 14 cápsulas de liberación prolongada

**FORMULA:**

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Memantine clorhidrato 14,0 mg

Excipientes: Pellets de isomaltosa, Eudragit RL100, Eudragit NE30D, lactosa monohidrato, estearato de magnesio (composición de la cápsula: dióxido de titanio, agua, gelatina).

**POSOLOGÍA:**

Según prospecto interno.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

*Conservación:* Mantener a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 47363

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

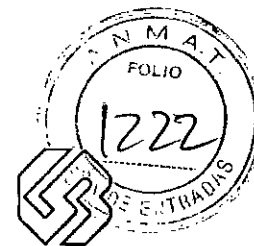
*Igual rótulo para el envase con 15, 28, 30, 56 y 60 cápsulas de liberación prolongada.*

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Leonardo Siligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 12478

4024



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo  
**NEUROPLUS XR 21**

**MEMANTINE**

Cápsulas de liberación prolongada

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 14 cápsulas de liberación prolongada

**FORMULA:**

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Memantine clorhidrato 21,0 mg

Excipientes: Pellets de isomaltosa, Eudragit RL100, Eudragit NE30D, lactosa monohidrato, estearato de magnesio (composición de la cápsula: dióxido de titanio, agua, gelatina, azul brillante FCF, colorante rojo 33).

**POSOLÓGIA:**

Según prospecto interno.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

*Conservación:* Mantener a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 47363

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Igual rótulo para el envase con 15, 28, 30, 56 y 60 cápsulas de liberación prolongada.*

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Leonardo Siliardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13478

4024



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo  
**NEUROPLUS XR 28**  
**MEMANTINE**

Cápsulas de liberación prolongada  
Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 14 cápsulas de liberación prolongada

**FORMULA:**

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Memantine clorhidrato 28,0 mg

Excipientes: Pellets de isomaltosa, Eudragit RL100, Eudragit NE30D, lactosa monohidrato, estearato de magnesio (composición de la cápsula: dióxido de titanio, agua, gelatina, azul brillante FCF, colorante azorrubina).

**POSOLOGÍA:**

Según prospecto interno.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

*Conservación:* Mantener a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 47363

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.


Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Igual rótulo para el envase con 15, 28, 30, 56 y 60 cápsulas de liberación prolongada.*

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

  
Leonardo Siligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13478

4024



Proyecto de Prospecto

**NEUROPLUS XR 7 / 14 / 21 / 28**

**MEMANTINE CLORHIDRATO 7 mg / 14 mg / 21 mg / 28 mg**

Cápsulas de liberación prolongada

Industria Argentina

Venta bajo receta

**FÓRMULA**

Cada cápsula de liberación prolongada de NEUROPLUS XR 7 contiene:

Memantine clorhidrato 7,00 mg

Excipientes: Pellets de isomaltosa, Eudragit RL100, Eudragit NE30D, lactosa monohidrato, estearato de magnesio (composición de la cápsula: dióxido de titanio, agua, gelatina, D&C amarillo, colorante azorrubina, azul brillante FCF).

Cada cápsula de liberación prolongada de NEUROPLUS XR 14 contiene:

Memantine clorhidrato 14,00 mg

Excipientes: Pellets de isomaltosa, Eudragit RL100, Eudragit NE30D, lactosa monohidrato, estearato de magnesio (composición de la cápsula: dióxido de titanio, agua, gelatina).

Cada cápsula de liberación prolongada de NEUROPLUS XR 21 contiene:

Memantine clorhidrato 21,00 mg

Excipientes: Pellets de isomaltosa, Eudragit RL100, Eudragit NE30D, lactosa monohidrato, estearato de magnesio (composición de la cápsula: dióxido de titanio, agua, gelatina, azul brillante FCF, colorante rojo 33).

Cada cápsula de liberación prolongada de NEUROPLUS XR 28 contiene:

Memantine clorhidrato 28,00 mg

Excipientes: Pellets de isomaltosa, Eudragit RL100, Eudragit NE30D, lactosa monohidrato, estearato de magnesio (composición de la cápsula: dióxido de titanio, agua, gelatina, azul brillante FCF, colorante azorrubina).

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Neuroprotector. Antidemencial. (Código ATC: N06DX)

**INDICACIONES**

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de intensidad moderada a severa.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

El memantine es un inhibidor no competitivo de los receptores de Glutamato del subtipo NMDA, mecanismo por el cual inhibe el ingreso excesivo de calcio a la neurona, previniendo la neurotoxicidad.

ALEJANDRO SARAFOLGU

Apoderado

Leonardo Siligardi  
Co-Ordnador Técnico  
M.N. 13478



4024



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

La eficacia de memantine, como monoterapia o tratamiento concomitante con donepecilo, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ha sido demostrada en dos estudios clínicos doble ciego, placebo controlados, que evaluaron tanto las funciones cognitivas como las actividades de la vida diaria. En ambos estudios se produjeron mejorías estadísticamente significativas en los puntajes de las escalas SIB (Batería de Deterioro Severo) y ADCS-ADL (Inventario de las Actividades Cotidianas - Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer), en comparación con el grupo placebo.

En un tercer estudio clínico, doble ciego, de 12 semanas de duración, en pacientes con demencia severa, el tratamiento con memantine resultó estadísticamente superior a placebo en dos escalas de valoración independientes, CGI (Impresión Clínica Global) y BGP (Escala de Valoración del Comportamiento Geriátrico, subescala "dependencia de cuidados ajenos").

#### FARMACOCINÉTICA:

*Absorción y Distribución:* en un estudio en el que se comparó 28 mg de memantine en cápsulas de liberación prolongada una vez al día con 10 mg de memantine en comprimidos de liberación inmediata dos veces al día, los valores de  $C_{máx}$  y  $ABC_{0-24}$  fueron respectivamente 48% y 33%, más altos para las cápsulas de liberación prolongada.

Administrado por vía oral, memantine es bien absorbido. La  $C_{máx}$  se alcanza, en promedio, luego de 9 a 12 horas de la toma. La farmacocinética es lineal dentro del rango de dosis terapéuticas. La administración simultánea con los alimentos no influye sobre la absorción. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 18 horas después de la administración con los alimentos frente a aproximadamente 25 horas después de la administración con el estómago vacío.

El volumen de distribución promedio es de 9-11 l/kg y la unión a proteínas es baja (45 %).

*Metabolismo y Eliminación:* memantine sufre metabolismo hepático. Alrededor del 48 % de la dosis administrada es eliminada sin cambios en la orina; el resto es metabolizado principalmente a tres metabolitos polares, farmacológicamente inactivos.

Las enzimas pertenecientes al citocromo P450 no juegan un rol importante en el metabolismo de memantine. La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 60-80 horas.

El clearance renal involucra secreción tubular activa regulada por reabsorción tubular dependiente del pH.

#### *Situaciones clínicas particulares:*

*Disfunción renal:* luego de la administración de una dosis única de 20 mg (liberación inmediata), el  $ABC_{0-∞}$  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 incrementó un 18 %, 41 % y 95 % en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Leonardo Silic  
Co-Director Téc.  
M.N. 1347

4024



*Disfunción hepática:* luego de la administración de una dosis única de 20 mg (comprimido de liberación inmediata), en pacientes con insuficiencia hepática moderada no se observaron cambios en la  $C_{máx}$  y el ABC, en comparación con voluntarios sanos. Sin embargo, la vida media de eliminación terminal incrementó un 16 % en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos.

*Edad:* la farmacocinética de memantine en pacientes ancianos es comparable a la de los jóvenes.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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 apropiados (por ejemplo DSM IV ó NINCDS-ADRDA).

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

La adecuación en los pacientes debe realizarse en forma individual, con un incremento progresivo de la dosis al comenzar con el tratamiento.

La dosis inicial recomendada es de 7 mg/día. Esta dosis podrá aumentarse gradualmente de a 7 mg/semana en función de la respuesta y tolerabilidad del paciente. La dosis máxima recomendada es de 28 mg/día.

Esquema posológico orientativo:

1ra. semana: 7 mg/día.

2da. semana: 14 mg/día.

3ra. semana: 21 mg/día.

4ta. semana y siguientes: 28 mg/día.

*Situaciones posológicas particulares:*

*Transferencia desde un tratamiento con comprimidos de liberación inmediata a cápsulas de liberación prolongada:* los pacientes bajo tratamiento con 10 mg/día de memantine liberación inmediata, podrán cambiar según indicación médica a una cápsula/día de 14 mg de memantine liberación prolongada; mientras que los pacientes bajo tratamiento con 20 mg/día (10 mg dos veces al día) de memantine liberación inmediata, podrán cambiar según indicación médica a una cápsula/día de 28 mg de memantine liberación prolongada. No hay estudios comparativos entre cápsulas de liberación prolongada y comprimidos de liberación inmediata.

En pacientes con insuficiencia renal severa tratados con dosis terapéuticas de 5 mg de memantine de liberación inmediata dos veces al día, pueden cambiar a 14 mg de memantine de liberación prolongada una vez al día.

*Insuficiencia renal:* no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, mientras que en pacientes con insuficiencia renal severa la dosis diaria recomendada debe reducirse (14 mg/día).

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Conrado Siliardi  
o-Director Técnico  
M.N. 13478

4024



BALIARDA S.A.

*Insuficiencia hepática:* no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B). No se recomienda el empleo del producto en pacientes con insuficiencia hepática severa.

*Modo de administración:*

El producto puede administrarse con o fuera de las comidas. Las cápsulas pueden ingerirse enteras sin partir, masticar ni triturar; o pueden abrirse y espolvorear el contenido sobre puré de manzanas.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

**ADVERTENCIAS**

*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.

**PRECAUCIONES**

*Condiciones neurológicas:* memantine no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con convulsiones. En estudios clínicos, se observaron convulsiones en el 0,3 % de los pacientes tratados con memantine y en el 0,6 % de los pacientes que recibieron placebo.

El producto debe ser usado con precaución en pacientes con epilepsia o antecedentes de convulsiones

*Condiciones genitourinarias:* todos aquellos factores que incrementen el pH urinario (por ej. modificaciones radicales del régimen alimentario, ingesta importante de alcalinizantes, acidosis tubular renal, infección severa de las vías urinarias debida a género *Proteus*) pueden disminuir la eliminación urinaria de memantine e incrementar sus niveles plasmáticos.

*Insuficiencia hepática:* Véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION.

*Insuficiencia renal:* Véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

*Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:* la experiencia clínica en pacientes con antecedente reciente de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión arterial no controlada es limitada. Dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. En consecuencia, se recomienda precaución durante el tratamiento con memantine en este grupo de pacientes.

*Embarazo:* la experimentación en ratas y conejos con dosis de hasta 6 y 21 veces respectivamente la dosis máxima recomendada en humanos, no ha demostrado efectos teratogénicos. Sin embargo, en ratas, se observó leve toxicidad materna, disminución del peso de las crías y un incremento en la incidencia de vértebras cervicales no osificadas. 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 se excreta en la leche materna. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche humana, se desaconseja su empleo en madres que amamantan.

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Leonardo Srigardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13478

4024



*Pacientes pediátricos:* la seguridad y eficacia de memantine en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

*Interacciones medicamentosas:*

*Antagonistas de NMDA:* el uso concomitante de memantine y otros antagonistas de la NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano) no ha sido sistemáticamente evaluado. No obstante, debido al riesgo de psicosis farmacotóxica, se desaconseja la administración concomitante.

*Efecto de memantine sobre drogas metabolizadas por el sistema hepático citocromo CYP450:* estudios in vitro demostraron que memantine es un inhibidor débil del CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Asimismo la administración de memantine, en dosis superiores a las terapéuticas, no indujo el CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 y CYP3A4/5. En consecuencia, no son de esperar interacciones farmacocinéticas con drogas metabolizadas por estas enzimas.

*Efecto de inhibidores y/o inductores de enzimas microsomales sobre memantine:* memantine se elimina predominantemente por vía renal. En consecuencia, no es de esperar que drogas que inducen y/o inhiben el sistema CYP450 alteren el metabolismo de memantine.

*Inhibidores de la acetilcolinesterasa:* en estudios clínicos controlados de 24 semanas de duración en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados concomitante con memantine y donepecilo, no se han observado cambios relevantes en la farmacocinética de ninguna de las dos drogas. El perfil de reacciones adversas observado con la combinación de memantine liberación inmediata y donepecilo fue similar al observado durante la administración de donepecilo como monodroga.

*Drogas eliminadas por vía renal:* dado que memantine es eliminada en parte por secreción tubular, la coadministración de drogas que son eliminadas por la misma vía (por ej. hidroclorotiazida, triamtereno, metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, y nicotina), puede potencialmente alterar los niveles plasmáticos de ambas drogas. Sin embargo, la administración concomitante de memantine e hidroclorotiazida / triamtereno no afectó la biodisponibilidad de memantine o triamtereno pero la biodisponibilidad de hidroclorotiazida disminuyó un 20 %. Asimismo durante la coadministración de memantine y la asociación glibenclamida / metformina no se han observado cambios relevantes en la farmacocinética de ninguna de las drogas, ni se modificó la capacidad hipoglucemiante de la asociación.

*Alcalinizantes urinarios:* teniendo en cuenta que la eliminación renal de memantine se reduce hasta un 80 % cuando se alcaliniza la orina hasta un pH = 8, la administración de drogas como los inhibidores de la anhidrasa carbónica o bicarbonato de sodio puede llevar a una acumulación de la droga con un posible incremento de las reacciones adversas (Véase PRECAUCIONES).

*Drogas con alta unión a proteínas plasmáticas:* debido la baja unión a proteínas plasmáticas de memantine, es poco probable la interacción entre memantine y drogas con alta unión a proteínas plasmáticas (warfarina, digoxina).

## REACCIONES ADVERSAS

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Leonardo Siligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13478

4024



Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento afectaron al 10 % de los pacientes tratados con memantine liberación prolongada en estudios clínicos controlados, comparado con el 6,3 % de los pacientes del grupo placebo. La reacción adversa más común asociada con la discontinuación del tratamiento reportada con una incidencia superior a placebo fue mareo.

Las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados reportadas con una incidencia  $\geq 5$  % y superior a placebo, fueron: cefalea, diarrea y mareo.

Otras reacciones observadas con una incidencia  $\geq 2$  % y superior a placebo, fueron:

*Gastrointestinales:* diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos.

*Musculoesqueléticos:* dolor de espalda.

*Neurológicos:* mareos, cefalea, somnolencia.

*Psiquiátricos:* ansiedad, depresión, reacción agresiva.

*Cardiovasculares:* hipertensión, hipotensión.

*Metabólicos y Nutricionales:* aumento de peso.

*Urinarios:* incontinencia urinaria.

*Otros:* gripe.

*Cambios en el peso y signos vitales:* en estudios clínicos no se han observado cambios significativos en los signos vitales (pulso, presión diastólica y sistólica, peso) en pacientes tratados con memantine. La comparación de los signos vitales en posición supina y de pie en pacientes con Alzheimer que recibieron memantine o placebo indicó que el tratamiento con memantine no se asocia con cambios ortostáticos.

*Cambios en los parámetros de laboratorio / ECG:* no se han informado cambios significativos en las determinaciones de laboratorio de química sanguínea, hematología y orina ni en el ECG en pacientes tratados con memantine, en comparación con placebo.

*Otras reacciones adversas observadas durante estudios clínicos fueron:* anemia, bradicardia, infarto de miocardio, incontinencia fecal, náuseas, astenia, fatiga, trastornos en la marcha, irritabilidad, edema periférico, pirexia, bronquitis, nasofaringitis, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, caídas, anorexia, deshidratación, disminución del apetito, hiperglucemia, artralgia, dolor de las extremidades, convulsiones, síncope, temblor, agitación, estado de confusión, delirio, desorientación, alucinaciones, insomnio, inquietud, tos, disnea.

*Reportes post-comercialización:* desde la introducción de memantine en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga):

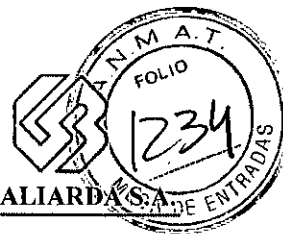
bloqueo auriculoventricular, síndrome del túnel carpiano, fractura ósea, infarto cerebral, dolor torácico, claudicación, colitis, disquinesia, disfagia, gastritis, reflujo gastroesofágico, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, hemorragia intracraneal, falla hepática, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia, íleo, impotencia, malestar, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis, neumonía por aspiración, insuficiencia renal aguda, prolongación del intervalo QT, inquietud, síndrome de Stevens-Johnson, muerte súbita,

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Leonardo Silgardi  
CC-Director Técnico  
M.N. 13478

4024



taquicardia supraventricular, taquicardia, disquinesia tardía, trombocitopenia, ideación suicida, alucinaciones, colelitiasis, trombosis venosa profunda, disminución de los niveles de conciencia, encefalopatía, incremento del RIN, Parkinsonismo, sepsis.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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: inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, somnolencia, estupor, pérdida de la conciencia, agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en ECG, aumento de la presión sanguínea, letargo, movimientos lentos, marcha inestable, vértigo, vómitos y debilidad.

Se ha informado un caso de sobredosis en un paciente que ingirió 2,0 g de memantine en combinación con medicación hipoglucemiante, reportándose: coma, diplopía y agitación. El paciente se recuperó posteriormente.

Otro caso informado, fue el de un paciente que ingirió 112 g/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.

Ningún caso fue fatal.

*Tratamiento:* en caso de sobredosis deberá instaurarse un tratamiento sintomático y de soporte. 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 Hosp. Posadas (TE. 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

### **PRESENTACIÓN**

Envases con 14, 15, 28, 30, 56 y 60 cápsulas de liberación prolongada.

NEUROPLUS XR 7: cápsulas color gris.

NEUROPLUS XR 14: cápsulas color blanco.

NEUROPLUS XR 21: cápsulas color azul claro.

NEUROPLUS XR 28: cápsulas color azul.

***Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.***

*Conservación:* Mantener a temperatura no superior a 30 °C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 47.363,

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Última revisión:*

ALEJANDRO SARAFOLGU

Apoderado

Leonardo Siligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13478

4024



**Proyecto**

**Información para el paciente**

**NEUROPLUS XR 7 / 14 / 21 / 28**

**MEMANTINE CLORHIDRATO 7 mg / 14 mg / 21 mg / 28 mg**

**Cápsulas de liberación prolongada**

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 alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

**¿Que contiene NEUROPLUS XR?**

Contiene memantine, una sustancia perteneciente al grupo de los medicamentos denominados antagonistas de los receptores de Glutamato del subtipo NMDA. Bloquea los efectos nocivos a nivel neuronal de niveles anormales del neurotransmisor glutamato, mejorando la transmisión de señales nerviosas importantes en el aprendizaje y la memoria.

**¿En qué pacientes está indicado el uso de NEUROPLUS XR?**

NEUROPLUS XR está indicado para el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Alzheimer de intensidad moderada a severa.

**¿En qué casos no debo tomar NEUROPLUS XR?**

No debe tomarlo si Usted:

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

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

Sí, Usted debe informarle si:

-Padece convulsiones.

-Tuvo o tiene dificultad para orinar o infecciones repetidas de las vías urinarias.

-Padece insuficiencia hepática o renal severas.

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

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

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Leonardo Siligarc.  
Co-Director Técnico  
M.N. 12478

4024



**¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?**

Sí, debe informarle, ya que el uso de memantine 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. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como:

- Antagonistas de NMDA (como dextrometorfano, amantadina).
- Drogas eliminadas por vía renal (como hidroclorotiazida, triamterene, metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, y nicotina).
- Alcalinizantes urinarios (como bicarbonato de sodio).

**¿Qué dosis debo tomar de NEUROPLUS XR 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 memantine sólo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente que la ingesta del fármaco se realice en forma correcta.

Su médico le indicará que inicie el tratamiento con dosis de 7 mg/día que luego aumentará gradualmente, si fuera necesario, hasta una dosis máxima de 28 mg/día.

Esquema posológico orientativo:

- 1ra. semana: 7 mg/día.
- 2da. semana: 14 mg/día.
- 3ra. semana: 21 mg/día.
- 4ta. semana y siguientes: 28 mg/día.

Si usted está bajo tratamiento con memantine 10 mg dos veces al día en comprimidos de liberación inmediata y su médico decide cambiar a cápsulas de liberación prolongada, una cápsula de Neuroplus XR 28 mg por día.

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

Sí, si usted padece insuficiencia renal severa, posiblemente su médico le modificará la dosis.

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

Si usted padece de insuficiencia hepática leve a moderada probablemente su médico le indicará el esquema posológico normal. Si usted padece de insuficiencia hepática severa, avíselo a su médico.

**¿Cómo debo tomar NEUROPLUS XR?**

NEUROPLUS XR puede administrarse con o fuera de las comidas. Las cápsulas pueden ingerirse enteras sin partir, masticar ni triturar; o pueden abrirse e ingerir el contenido espolvoreado sobre puré de manzanas.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Leonardo Giligarc  
Co-Director Técnico  
M.N. 13478



4024



**¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento?**

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

**¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis?**

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 mayor a la indicada por mi médico?**

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

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

**¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con NEUROPLUS XR?**

Como todos los medicamentos, NEUROPLUS XR puede causar efectos indeseables en algunos pacientes. Los efectos indeseables observados, incluyen: dolor de cabeza, diarrea, mareos somnolencia, constipación, vómitos, dolor corporal (especialmente dolor de espalda).

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

**¿Cómo debo conservar NEUROPLUS XR?**

Debe conservarse a una temperatura no superior a los 30° C, preferentemente en su envase original. Proteger de la humedad.

No utilice el producto después de su fecha de vencimiento.

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

**INFORMACIÓN ADICIONAL**

**Composición:**

Cada cápsula de liberación prolongada de NEUROPLUS XR 7 contiene:

Memantine clorhidrato 7,00 mg

Excipientes: Pellets de isomaltosa, Eudragit RL100, Eudragit NE30D, lactosa monohidrato, estearato de magnesio (composición de la cápsula: dióxido de titanio, agua, gelatina, D&C amarillo, colorante azorrubina, azul brillante FCF).

Cada cápsula de liberación prolongada de NEUROPLUS XR 14 contiene:

Memantine clorhidrato 14,00 mg

ALEJANDRO SARAFUGLU

Autorizado

Leonardo Silveira  
Co-Director Técnico  
M.N. 13478

4024



Excipientes: Pellets de isomaltosa, Eudragit RL100, Eudragit NE30D, lactosa monohidrato, estearato de magnesio (composición de la cápsula: dióxido de titanio, agua, gelatina).

Cada cápsula de liberación prolongada de NEUROPLUS XR 21 contiene:

Memantine clorhidrato 21,00 mg

Excipientes: Pellets de isomaltosa, Eudragit RL100, Eudragit NE30D, lactosa monohidrato, estearato de magnesio (composición de la cápsula: dióxido de titanio, agua, gelatina, azul brillante FCF, colorante rojo 33).

Cada cápsula de liberación prolongada de NEUROPLUS XR 28 contiene:

Memantine clorhidrato 28,00 mg

Excipientes: Pellets de isomaltosa, Eudragit RL100, Eudragit NE30D, lactosa monohidrato, estearato de magnesio (composición de la cápsula: dióxido de titanio, agua, gelatina, azul brillante FCF, colorante azorrubina).

**Contenido del envase:**

Envases con 14, 15, 28, 30, 56 y 60 cápsulas de liberación prolongada.

NEUROPLUS XR 7: cápsulas color gris.

NEUROPLUS XR 14: cápsulas color blanco.

NEUROPLUS XR 21: cápsulas color azul claro.

NEUROPLUS XR 28: cápsulas color azul.

*Para más información puede consultar el prospecto de NEUROPLUS XR en la página web de Baliarda: [www.baliarda.com.ar](http://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. 47.363

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Leonardo Siligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13478