

DISPOSICIÓN N° 4640

BUENOS AIRES, 10 DE MAYO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000087-16-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

DISPOSICIÓN N° 4640

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 4640



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BETA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial CONEXINE COMBI y nombre/s genérico/s DONEPEZILO CLORHIDRATO - MEMANTINA CLORHIDRATO , la que será elaborada según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION05.PDF / 0 - 23/03/2017 16:29:59, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF / 0 - 27/03/2017 15:50:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 28/03/2016 16:37:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 28/03/2016 16:37:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF / 0 - 16/03/2017 16:25:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION09.PDF / 0 - 23/03/2017 16:29:59 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular

DISPOSICIÓN N° 4640



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000087-16-3



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO INFORMACION PARA EL PACIENTE

CONEXINE COMBI MEMANTINA DONEPECILO Comprimidos de liberación controlada

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULAS

14 mg / 10 mg

Cada comprimido de liberación controlada contiene:

Memantina clorhidrato	14	mg
Donepecilo clorhidrato	10	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	18	mg
Sílice coloidal	1,53	mg
Fosfato tricálcico pesado	18,85	mg
Estearato de magnesio	3,6	mg
Povidona	18	mg
Oxido de polietileno	36	mg
Acryl-eze	4	mg
Lactosa	250	mg
Polietilenglicol 6000	5,4	mg
Celulosa microcristalina	246,62	mg
Simeticona- emulsificantes de estearato - ac. sórbico – agua	0,01	mg

28 mg / 10 mg

Cada comprimido de liberación controlada contiene:

Memantina clorhidrato	28	mg
Donepecilo clorhidrato	10	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	36	mg
Sílice coloidal	1,98	mg
Fosfato tricalcico pesado	37,7	mg
Estearato de magnesio	4,5	mg
Povidona	19,8	mg
Oxido de polietileno	72	mg
Acryl-eze	8	mg
Lactosa	250	mg
Polietilenglicol 6000	5,4	mg
Celulosa microcristalina	246,62	mg
Simeticona- emulsificantes de estearato - ac. sórbico – agua	0,02	mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido

1. Qué es CONEXINE COMBI y para qué se utiliza
2. Antes de tomar CONEXINE COMBI
3. Cómo tomar CONEXINE COMBI
4. Posibles efectos adversos
5. Información adicional

1. Qué es CONEXINE COMBI y para qué se utiliza

CONEXINE COMBI es un medicamento utilizado para tratar la Enfermedad de Alzheimer moderada a severa.

2. Antes de tomar CONEXINE COMBI

No tome CONEXINE COMBI sin consultar a su médico en las siguientes circunstancias:

- Si es alérgico (hipersensible) a memantina, a donepecilo, o a cualquiera de los demás componentes de CONEXINE COMBI (ver **FORMULAS**).

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con CONEXINE COMBI. Por favor, informe a su médico si padece algún otro trastorno o enfermedad, ya que su médico puede necesitar tenerlo en cuenta.

En concreto, informe a su médico:

- Si padece alguna enfermedad cardíaca.
- Si sufre úlcera péptica o ha tenido episodios de sangrado gastrointestinal.
- Si tiene dificultades para orinar.
- Si sufre convulsiones.
- Si tiene dificultades respiratorias.
- Si padece insuficiencia renal. Puede que su médico necesite ajustar la dosis.

Tenga en cuenta que CONEXINE COMBI junto con algunas medicaciones utilizadas en la anestesia pueden producir efectos indeseables. Avise a su médico u odontólogo ante procedimientos que requieran anestesia si Ud. está tomando este medicamento.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta, incluyendo los suplementos dietarios.

Es particularmente importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos:

- Otros antagonistas del receptor NMDA como amantadina (utilizada en el tratamiento de enfermedades por virus), ketamina (utilizada para la anestesia) y dextometorfano (utilizado para suprimir la tos).
- Fármacos que pueden interferir el metabolismo de donepecilo: ketoconazol (utilizado para el tratamiento de infecciones por hongos), quinidina (empleado para arritmias del corazón).
- Drogas que alcalinizan la orina: la alcalinización de la orina puede producirse por cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de la carnívora a la vegetariana, o por una ingesta masiva de neutralizantes de la acidez gástrica.

Toma de CONEXINE COMBI con alimentos y bebidas

CONEXINE COMBI puede tomarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si esta embarazada o planea estarlo.

No tome CONEXINE COMBI si está embarazada o si está amamantando.

3. Cómo tomar CONEXINE COMBI

Si Ud. ya está recibiendo tratamiento con 20 mg diarios de memantina o 28 mg diarios de memantina de liberación prolongada, y 10 mg diarios de donepecilo, su médico puede indicarle cambiar a CONEXINE COMBI 28 mg / 10 mg, administrado una vez al día por la noche. Ud. deberá comenzar con CONEXINE COMBI al día siguiente de la última administración de la última toma de memantina y donepecilo administrados de manera separada. Puede tomar CONEXINE COMBI con o sin alimentos. Trague los comprimidos con agua. No los mastique. Siga tomando CONEXINE COMBI el tiempo recomendado por su médico.

Si olvidó tomar CONEXINE COMBI

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Al día siguiente siga como siempre, con el esquema que le indicó su médico. Si olvidara varias tomas consulte con su médico.

Si toma más dosis de CONEXINE COMBI de la indicada por su médico, en caso de sobredosis o ingestión accidental, contáctese inmediatamente con su médico, vaya al servicio de urgencias del hospital más cercano o consulte con los siguientes centros de toxicología indicando el medicamento y la dosis administrada:

Hospital General de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional “Prof. A. Posadas”

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría “Sor María Ludovica”

Tel: (0221) 451-5555.

Lleve el envase de CONEXINE COMBI si acude al médico o al hospital. Hágalo incluso cuando no observe molestias o signos de intoxicación. Algunas personas que han tomado accidentalmente sobredosis de memantina y/o donepecilo han experimentado agitación, cansancio, confusión, mareos, inestabilidad, debilidad, náuseas y vómitos, salivación, sudoración y disminución de la presión arterial junto a otros síntomas.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, CONEXINE COMBI puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de efectos adversos pueden desaparecer después de pocas semanas de tratamiento.

Si experimenta los siguientes efectos adversos, debe contactar con su médico o ir al hospital enseguida:

- Mareos.
- Cefaleas.
- Diarrea.
- Anorexia.
- Náuseas.

Además de lo indicado anteriormente, se han comunicado los siguientes efectos adversos:

- Constipación, dolor abdominal, vómitos.
- Dolor de espalda, calambres musculares.
- Disminución del apetito, fatiga, anorexia.
- Cefalea, somnolencia, insomnio.
- Diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca.
- Ansiedad, agresión, depresión.
- Incontinencia urinaria.
- Variaciones de la presión arterial.
- Aumento de peso.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en el prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

4. Información adicional

Fecha de vencimiento

NO ADMINISTRAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO QUE APARECE EN EL ENVASE.

La fecha de vencimiento corresponde al último día del mes que se indica.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas comprendidas entre 15 y 30 °C.

PRESENTACIONES

Conexine Combi 14 mg / 10 mg: envases con 15, 30 y 60 comprimidos de liberación controlada.
UHE: 90 comprimidos de liberación controlada.

Conexine Combi 28 mg / 10 mg: envases con 15, 30 y 60 comprimidos de liberación controlada.
UHE: 90 comprimidos de liberación controlada.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

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

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.

Para más información, el prospecto para prescripción está disponible en: <http://www.laboratoriosbeta.com.ar>

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 (C1232AAR) – CABA

Director Técnico: Gustavo R. Potes – Farmacéutico

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Fecha de la última revisión:

The logo of ANMAT (Argentine National Administration of Medicines, Therapeutic Goods and Health Technology) features a stylized map of Argentina above the word 'anmat' in lowercase.

Laboratorio
CUIT
Presic

The logo of ANMAT (Argentine National Administration of Medicines, Therapeutic Goods and Health Technology) features a stylized map of Argentina above the word 'anmat' in lowercase.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO

CONEXINE COMBI
MEMANTINA
DONEPECILO
Comprimidos de liberación controlada

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULAS

14 mg / 10 mg

Cada comprimido de liberación controlada contiene:

Memantina clorhidrato	14 mg
Donepecilo clorhidrato	10 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	18 mg
Sílice coloidal	1,53 mg
Fosfato tricálcico pesado	18,85 mg
Estearato de magnesio	3,6 mg
Povidona	18 mg
Oxido de polietileno	36 mg
Acryl-eze	4 mg
Lactosa	250 mg
Polietilenglicol 6000	5,4 mg
Celulosa microcristalina	246,62 mg
Simeticona- emulsificantes de estearato - ac. sórbico – agua	0,01 mg

28 mg / 10 mg

Cada comprimido de liberación controlada contiene:

Memantina clorhidrato	28 mg
Donepecilo clorhidrato	10 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	36 mg
Sílice coloidal	1,98 mg
Fosfato tricalcico pesado	37,7 mg
Estearato de magnesio	4,5 mg
Povidona	19,8 mg
Oxido de polietileno	72 mg
Acryl-eze	8 mg
Lactosa	250 mg
Polietilenglicol 6000	5,4 mg
Celulosa microcristalina	246,62 mg
Simeticona- emulsificantes de estearato - ac. sórbico – agua	0,02 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antidemencial. ATC N06DA52.

INDICACIONES

CONEXINE COMBI está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a severa (según DSM IV), en pacientes estabilizados con:

- Memantina clorhidrato (10 mg dos veces al día o 28 mg de liberación prolongada una vez al día) y Donepecilo clorhidrato, 10 mg.
- Memantina clorhidrato (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y Donepecilo clorhidrato, 10 mg (en pacientes con insuficiencia renal grave).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

Farmacodinamia

CONEXINE COMBI es la combinación de dos fármacos aprobados para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer que poseen mecanismos de acción diferentes.

Memantina: se ha hipotetizado que la activación persistente de los receptores NMDA centrales por parte de aminoácidos excitatorios como el glutamato, contribuye en la sintomatología de la Enfermedad de Alzheimer. Se postula que la memantina ejerce su efecto terapéutico a través de su acción antagonista no competitiva de los receptores NMDA (canales operados por receptores). No hay evidencia de que la memantina prevenga o haga más lenta la neurodegeneración que ocurre en la enfermedad de Alzheimer.

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

Farmacocinética

Memantina

Absorción: luego de la administración por vía oral de múltiples dosis de memantina de liberación prolongada, el pico de concentración plasmática se produce entre las 9 y las 12 horas posteriores a su ingesta.

Luego de una administración de dosis única no se detectaron diferencias en el grado de exposición a memantina, ya sea mediante los valores de C_{max} o AUC, tanto si el producto fue administrado en ayunas o con alimentos. De todos modos, el pico de concentración plasmática se produjo alrededor de las 18 horas posteriores a la ingesta de la memantina de liberación prolongada cuando ésta se administró con alimentos, en comparación a la administración en ayunas, que produjo su pico plasmático aproximadamente a las 25 horas posteriores a la ingesta.

Distribución: el volumen medio de distribución de memantina es de 9 - 11 l/kg y su grado de unión a proteínas es bajo (45%).

Metabolismo: la memantina se metaboliza a nivel hepático y posee una biotransformación baja. El sistema enzimático microsomal hepático CYP450 no desempeña un rol importante en el metabolismo de la memantina.

Eliminación: la memantina tiene una vida media de eliminación de 60 a 80 horas aproximadamente. Cerca del 48% de la dosis administrada se excreta inalterada en la orina; el resto se convierte en tres metabolitos polares: el conjugado N-glucurónico, la 6-hidroxi-memantina y la 1-nitroso-deaminada memantina. Estos metabolitos poseen una actividad antagonista mínima de los receptores NMDA. Un total de 74% de la dosis administrada es excretada como la suma de la droga madre y el conjugado N-glucurónico. La depuración renal comprende secreción tubular activa moderada por reabsorción tubular dependiente del pH.

Poblaciones especiales

Pacientes con deterioro renal: los valores medios de la $AUC_{0-\infty}$ aumentaron en un 4, 60 y 115% en sujetos con deterioro renal leve (ClCr 50 - 80 ml/min), moderado (ClCr 30 - 49 ml/min) y severo (ClCr 5 - 29 ml/min), respectivamente, en comparación con los sujetos sanos (ClCr > 80 ml/min). La vida media de eliminación de memantina se incrementó en 18, 41 y 95% en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal leve y moderado. La dosis debería reducirse en pacientes con deterioro renal severo.

Pacientes con deterioro hepático: no se detectaron cambios en el grado de exposición a memantina (evaluado mediante los valores del C_{max} y AUC), en sujetos con deterioro hepático en comparación con los sujetos sanos. Sin embargo, la vida media de eliminación de memantina se incrementó en 16% en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con sujetos sanos. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve y moderado. Memantina debería ser administrada con precaución en pacientes con deterioro hepático severo, dado que la farmacocinética no ha sido evaluada en esta población.

Pacientes ancianos: la farmacocinética de memantina en sujetos jóvenes y en sujetos ancianos fue similar.

Género: luego de la administración de dosis múltiples de memantina 20 mg/día, las mujeres presentaron una exposición aproximadamente 45% mayor que los hombres, pero no se registró ninguna diferencia en el grado de exposición al considerar el peso corporal.

Donepecilo

La farmacocinética es lineal con un rango posológico de 1 - 10 mg administrados una vez al día.

Absorción: el donepecilo se absorbe bien con una biodisponibilidad oral relativa del 100%, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en 3 a 4 horas. Ni los alimentos ni la hora de administración (mañana o noche) alteran la velocidad o el grado de absorción de donepecilo.

Distribución: el volumen de distribución en estado de equilibrio es de 12 l/kg. El 96% de donepecilo se une a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina (aproximadamente el 75%) y a la 1α -glicoproteína ácida (alrededor del 21%) en un rango de concentración de 2 - 1000 ng/ml.

Metabolismo: el donepecilo es extensamente metabolizado a cuatro metabolitos principales, dos de los cuales son activos, y a una cantidad de metabolitos menores, no todos identificados. Donepecilo es metabolizado por las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4 del citocromo P450 y sufre glucuronidación. Después de la administración de donepecilo marcado con ^{14}C , la radioactividad plasmática expresada como un porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como donepecilo intacto (53%) y como donepecilo 6-O-demetilo (11%), que exhibe la misma actividad inhibitoria sobre la acetilcolinesterasa que donepecilo in vitro, y se halló en el plasma en concentraciones de alrededor del 20% de las de donepecilo.

Eliminación: la vida media de eliminación de donepecilo es de 70 horas y el clearance plasmático aparente promedio (Cl/F) es de 0,13 - 0,19 l/h/kg. Después de la administración de dosis múltiples, donepecilo se acumula en el plasma de 4 a 7 veces y el estado de equilibrio se alcanza dentro de los 15 días. Después de la administración de donepecilo marcado con ^{14}C , aproximadamente el 57 y 15% de la radioactividad total se recuperó en orina y heces, respectivamente, en un período de 10 días, mientras que el 28% no se pudo recuperar, siendo recuperada en orina como droga inalterada alrededor del 17% de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes con deterioro renal: En pacientes con deterioro renal moderado a severo ($\text{Cl Cr} < 18 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) el clearance de donepecilo no fue diferente del de sujetos sanos de similares edades y géneros.

Insuficiencia hepática: en pacientes con cirrosis alcohólica estable, el clearance de donepecilo disminuyó un 20% respecto a sujetos sanos de similares edades y géneros.

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

Género y raza: no se han realizado estudios farmacocinéticos específicos para examinar las diferencias relacionadas con el género y la raza en la farmacocinética de donepecilo. Sin embargo, análisis farmacocinéticos retrospectivos realizados en diferentes poblaciones tratadas con donepecilo, no evidencian afectación de la farmacocinética del fármaco en función de esos factores.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Los pacientes estabilizados que estén recibiendo tratamiento con 20 mg diarios de memantina o 28 mg diarios de memantina de liberación prolongada, y 10 mg diarios de donepecilo, pueden ser cambiados a CONEXINE COMBI 28 mg/10 mg, administrado una vez al día por la noche. Los pacientes deberán comenzar con CONEXINE COMBI al día siguiente de la última administración de la última toma de memantina y donepecilo administrados de manera separada.

Si el paciente olvida una toma de CONEXINE COMBI, la siguiente dosis deberá tomarse según el esquema pautado, no duplicando la toma en la siguiente ingesta.

CONEXINE COMBI puede administrarse con o sin alimentos.

Pacientes con deterioro renal severo: los pacientes con deterioro renal severo ($\text{ClCr} 5 - 29 \text{ ml/min}$), estabilizados en tratamiento con 10 mg diarios de memantina o 14 mg diarios de memantina de liberación prolongada, y 10 mg diarios de donepecilo, pueden ser cambiados a CONEXINE COMBI 14 mg/10 mg, administrado una vez al día por la noche.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de memantina, al clorhidrato de donepecilo, derivados de la piperidina o a cualquiera de los excipientes utilizados en la fórmula.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Anestesia: el donepecilo, como inhibidor de la colinesterasa, puede exagerar la relajación muscular tipo succinilcolínica durante la anestesia.

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

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

Náuseas y vómitos: como consecuencia previsible de sus propiedades farmacológicas, con donepecilo se han registrado casos de diarrea, náuseas y vómitos. En la mayoría de los casos, estos efectos fueron leves y transitorios, a veces se prolongaron por una a tres semanas y se resolvieron durante la continuación del tratamiento.

Trastornos genitourinarios: las condiciones que aumenten el pH urinario pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina, resultando en un incremento de los niveles plasmáticos de ésta. Aunque no se observó en los estudios clínicos con donepecilo, los agentes colinomiméticos pueden provocar obstrucción del flujo vesical.

Convulsiones: la memantina no ha sido evaluada sistemáticamente en pacientes con trastornos convulsivos. Respecto a donepecilo, se cree que los agentes colinomiméticos pueden provocar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las convulsiones también pueden ser una manifestación de la Enfermedad de Alzheimer.

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Drogas que alcalinizan la orina

El clearance de memantina se redujo en aproximadamente 80% bajo condiciones de alcalinización de la orina con pH 8. Por eso, las alteraciones del pH de la orina hacia la alcalinidad pueden producir una acumulación de la droga con un posible incremento en los efectos adversos. El pH de la orina se altera con la dieta, fármacos (por ejemplo: inhibidores de la anhidrasa carbónica, el bicarbonato de sodio) y por la condición clínica del paciente (por ejemplo: acidosis tubular renal o infecciones severas del tracto urinario). En consecuencia, la memantina debe ser utilizada con precaución bajo estas condiciones.

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

No se ha evaluado sistemáticamente el uso combinado de memantina de liberación prolongada con otros antagonistas del receptor NMDA (amantadina, ketamina y dextometorfano), su uso debe abordarse con cautela.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo de donepecilo

Ketoconazol y quinidina, inhibidores de la CYP3A4 y CYP2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo de donepecilo in vitro. Se desconoce si quinidina ejerce algún efecto clínico. Los inductores de la CYP2D6 y CYP3A4 (por ejemplo fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían incrementar la velocidad de eliminación de donepecilo.

Empleo con agentes anticolinérgicos

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

Empleo con agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa

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

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Memantina: no se registró evidencia de carcinogénesis en un estudio oral de 113 semanas en ratones con dosis de hasta 40 mg/kg/día (7 veces la dosis máxima recomendada para humanos [MRHD], en mg/m²). Tampoco se reportó evidencia de carcinogénesis en ratas que recibieron dosis orales máximas de 40 mg/kg/día durante 71 semanas seguidas por 20 mg/kg/día (14 y 7 veces la MRHD en mg/m², respectivamente) durante 128 semanas. La memantina no presentó evidencia de potencial genotóxico al ser evaluada en el ensayo in vitro de mutación reversa *S. typhimurium* o *E. coli*, en una prueba in vitro de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, en un ensayo citogenético in vivo sobre daño cromosómico en ratas y en el ensayo in vivo de micronúcleo de ratón. Estos resultados fueron ambiguos en un ensayo in vitro de mutación genética en el que se utilizaron células V79 de hámster chino. No se observó deterioro de la fertilidad ni de la capacidad reproductiva en ratas a las que se les administraron hasta 18 mg/kg/día (6 veces la MRHD en mg/m²) por vía oral a partir de los 14 días previos al apareamiento y hasta la gestación y lactancia en hembras, o durante 60 días previos al apareamiento en machos.

Donepecilo: en un estudio de 88 semanas llevado a cabo en ratones, con dosis de donepecilo de hasta 180 mg/kg/día administrados por vía oral (aproximadamente 90 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m²), no se obtuvo evidencia de potencial carcinogénico. En otro estudio de 104 semanas llevado a cabo en ratas, con dosis de donepecilo de hasta 30 mg/kg/día administrados por vía oral (aproximadamente 30 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m²), tampoco se obtuvo evidencia de potencial carcinogénico.

Donepecilo no resultó mutagénico en el ensayo de mutación inversa de Ames en bacterias, o en un ensayo de mutación directa en linfoma de ratones in vitro. En el ensayo de aberración cromosómica en cultivos de células pulmonares de hámster chino, se observaron algunos efectos clastogénicos. Donepecilo no exhibió potencial clastogénico en el ensayo de micronúcleo de ratón in vivo ni genotóxico en un ensayo de síntesis no programada de ADN in vivo en ratas.

Donepecilo no mostró efecto sobre la fertilidad en ratas, cuando se administró en dosis de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la máxima dosis recomendada en humanos en mg/m²) a

ratas macho y hembra, previamente y durante el apareamiento, y continuando la administración en hembras durante el periodo de implantación.

Embarazo

No existen estudios adecuados disponibles de los dos componentes activos de CONEXINE COMBI en mujeres embarazadas. Por lo tanto, este producto no debe ser utilizado durante el embarazo.

Memantina: la memantina administrada por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis no fue teratogénica hasta la dosis más alta evaluada (18 mg/kg/día en ratas y 30 mg/kg/día en conejas, que son 6 y 21 veces, respectivamente, la máxima dosis humana recomendada sobre una base de mg/m²). Se observó toxicidad materna leve, menor peso de las crías y una mayor incidencia de vértebras cervicales no osificadas en un estudio en el cual a las ratas se les administró memantina por vía oral, comenzando antes del apareamiento y continuando hasta el período postparto. Con esta dosis se observaron, asimismo, toxicidad materna leve y un menor peso de las crías en un estudio en el cual las ratas fueron tratadas a partir del día 15 de gestación y hasta el período postparto. La dosis de memantina que no produjo estos efectos fue de 6 mg/kg, lo cual es 2 veces la máxima dosis humana recomendada sobre una base de mg/m².

Donepecilo: no se observó potencial teratogénico en ratas y conejas preñadas que recibieron donepecilo a dosis de hasta 16 mg/kg/día (aproximadamente 15 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a mg/m²) y 10 mg/kg/día (aproximadamente 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a mg/m²). La administración de donepecilo por vía oral, en dosis de 1,3 y 10 mg/kg/día a ratas preñadas durante la etapa tardía de la gestación y hasta el día 20 postparto, se asoció con un ligero incremento en los nacimientos muertos y una ligera reducción en la supervivencia de las crías hasta el día 4 postparto. La dosis más baja estudiada fue de 3 mg/kg/día (3 veces la dosis máxima recomendada en humanos) y no se asoció con ningún efecto.

Lactancia

Se desconoce si la memantina y el donepecilo se excretan en la leche humana. Por lo tanto, este medicamento no deberá utilizarse durante la lactancia.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de memantina y donepecilo en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso en ancianos

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

Pacientes de deterioro renal

Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con deterioro renal severo. No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal leve o moderado.

Pacientes con deterioro hepático

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. La combinación de memantina/donepecilo no ha sido estudiada en pacientes con deterioro hepático severo.

EFFECTOS ADVERSOS

Memantina

Efectos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento

Los eventos adversos más comúnmente asociados con la discontinuación del tratamiento con memantina de liberación prolongada, fueron mareos.

Eventos adversos más frecuentemente

Los eventos adversos observados más comúnmente durante el tratamiento con memantina de liberación prolongada, con una frecuencia de por lo menos el 5% fueron cefaleas, diarrea y mareos.

Los eventos adversos observados con una incidencia $\geq 2\%$ fueron:

Trastornos gastrointestinales: diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos.

Trastornos musculoesqueléticos: dolor lumbar.

Trastornos del sistema nervioso: cefalea, mareos, somnolencia.

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, depresión, agresión.

Trastornos urinarios: incontinencia urinaria.

Trastornos vasculares: hipotensión, hipertensión.

Generales: aumento de peso, resfríos.

Donepecilo

Eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento

Los índices de discontinuación de los tratamientos por eventos adversos en los estudios clínicos controlados llevados a cabo con donepecilo, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer severa, fueron de aproximadamente el 12% en los pacientes que recibieron donepecilo en comparación con el 7% en los que recibieron placebo. Los eventos adversos más comunes fueron: anorexia, náuseas, diarrea e infección urinaria.

Eventos adversos más frecuentemente

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

Los eventos adversos observados con una incidencia $\geq 2\%$ fueron:

Trastornos cardiovasculares: hipertensión, hemorragias, síncope.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos, anorexia.

Trastornos del sistema hemolinfático: equimosis.

Trastornos metabólicos y nutricionales: aumento de la creatin-fosfoquinasa, deshidratación, hiperlipemia.

Trastornos del sistema nervioso: insomnio, hostilidad, nerviosismo, alucinaciones, somnolencia, mareos, depresión, confusión, labilidad emocional, trastornos de la personalidad.

Trastornos urinarios: incontinencia urinaria.

Trastornos de piel y apéndices: eczema.

Generales: dolor, fiebre, infecciones, dolor lumbar.

Experiencia postcomercialización

Memantina: los siguientes eventos adversos han sido reportados luego de la aprobación y comercialización de memantina: falla renal aguda, agranulocitosis, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatitis, leucopenia (incluyendo neutropenia), pancreatitis, pancitopenia, síndrome de Stevens Johnson, ideación suicida, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica idiopática.

Debido a que estos eventos han sido reportados de manera espontánea, de parte de sujetos provenientes de una población no definida, no es posible establecer una frecuencia y una relación causal confiable.

Donepecilo: los siguientes eventos adversos han sido reportados luego de la aprobación y comercialización de donepecilo: dolor abdominal, agitación, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco, anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis y rash.

Debido a que estos eventos han sido reportados de manera espontánea, de parte de sujetos provenientes de una población no definida, no es posible establecer una frecuencia y una relación causal confiable.

SOBREDOSIFICACION

Memantina

Los signos y síntomas más frecuentes asociados a la sobredosis con otras formulaciones de memantina en ensayos clínicos y reportes de comercialización a nivel mundial, solos o en combinación con otros fármacos y/o alcohol, incluyen: agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el ECG, aumento de la tensión arterial, letargo, pérdida de la conciencia, psicosis, inquietud, movimientos lentos, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. La sobredosificación más grande conocida a nivel mundial fue con 2 g de memantina administrada conjuntamente con una medicación antidiabética inespecífica. El paciente experimentó coma, diplopía y agitación, pero se recuperó posteriormente. Un paciente que tomó accidentalmente 112 mg de memantina de liberación prolongada por día durante 31 días, experimentó una elevación en el ácido úrico, un aumento de la fosfatasa alcalina y disminución del recuento plaquetario. Con la sobredosificación de memantina sola no se reportaron casos fatales. Se reportó un resultado fatal raro al ingerirse memantina como parte de una sobredosificación con múltiples fármacos; en esa instancia, no resultó clara la relación entre memantina y un resultado fatal. La eliminación de la memantina puede incrementarse por acidificación de la orina.

Donepecilo

Como en cualquier caso de sobredosis, se deberán instituir medidas generales de sostén. La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa puede provocar crisis colinérgicas caracterizadas por náuseas intensas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que se manifieste debilidad muscular progresiva, que puede provocar la muerte si los músculos respiratorios se ven comprometidos. Los anticolinérgicos terciarios, como atropina, pueden emplearse como antídoto para la sobredosis con donepecilo. Se recomienda la administración endovenosa de sulfato de atropina, titulado para obtener el efecto deseado: una dosis inicial de 1 a 2 mg por vía IV, seguida por dosis basadas en la respuesta clínica. Se han registrado respuestas atípicas en la tensión arterial y frecuencia cardíaca cuando se administraron otros colinomiméticos junto con anticolinérgicos cuaternarios, tales como glucopirrolato. Se desconoce si donepecilo y/o sus metabolitos pueden extraerse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración). Los signos de toxicidad relacionados con la

dosis en animales incluyeron menor movimiento espontáneo, posición decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, depresión respiratoria, salivación, miosis, temblores, fasciculación y menor temperatura corporal.

Dado que las estrategias para el tratamiento de la sobredosificación evolucionan en forma continua, se recomienda contactar a un Servicio de Toxicología para determinar las últimas recomendaciones para el tratamiento de la sobredosificación de cualquier fármaco. Al igual que en cualquier caso de sobredosificación, se recomienda adoptar medidas generales de apoyo y el tratamiento debe ser sintomático. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional “Prof. A. Posadas”

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría “Sor María Ludovica”

Tel: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

Conexine Combi 14 mg / 10 mg: envases con 15, 30 y 60 comprimidos de liberación controlada.
UHE: 90 comprimidos de liberación controlada.

Conexine Combi 28 mg / 10 mg: envases con 15, 30 y 60 comprimidos de liberación controlada.
UHE: 90 comprimidos de liberación controlada.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas comprendidas entre 15 y 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 – (C1232AAR) – CABA.

Director técnico: Gustavo R. Potes – Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:

Fecha de última revisión:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Laboratorios Beta S.A.
CUIT 30501521880
Presidencia

PROYECTO DE ROTULO (envase primario)

**CONEXINE COMBI
MEMANTINA 14 mg
DONEPECILO 10 mg**

Nº de lote
Fecha de vencimiento

LABORATORIOS BETA S.A.


anmat
Laboratorios Beta S.A.
CUIT 30501521880
Presidencia


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO (envase primario)

**CONEXINE COMBI
MEMANTINA 28 mg
DONEPECILO 10 mg**

N° de lote
Fecha de vencimiento

LABORATORIOS BETA S.A.


anmat
Laboratorios Beta S.A.
CUIT 30501521880
Presidencia


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

**CONEXINE COMBI
MEMANTINA
DONEPECILO**
Comprimidos de liberación controlada

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos de liberación controlada.

FORMULA

Cada comprimido de liberación controlada contiene:

Memantina clorhidrato	28	mg
Donepecilo clorhidrato	10	mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	36	mg
Sílice coloidal	1,98	mg
Fosfato tricalcico pesado	37,7	mg
Estearato de magnesio	4,5	mg
Povidona	19,8	mg
Oxido de polietileno	72	mg
Acryl-eze	8	mg
Lactosa	250	mg
Polietilenglicol 6000	5,4	mg
Celulosa microcristalina	246,62	mg
Simeticona- emulsificantes de estearato - ac. sórbico – agua	0,02	mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas comprendidas entre 15 y 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Gustavo R. Potes - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

NOTA: el mismo proyecto de rótulo es para envases con 30 y 60 comprimidos de liberación controlada.

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

CONEXINE COMBI
MEMANTINA
DONEPECILO
Comprimidos de liberación controlada

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 90 comprimidos de liberación controlada.

FORMULA

Cada comprimido de liberación controlada contiene:

Memantina clorhidrato	28	mg
Donepecilo clorhidrato	10	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	36	mg
Sílice coloidal	1,98	mg
Fosfato tricalcico pesado	37,7	mg
Estearato de magnesio	4,5	mg
Povidona	19,8	mg
Oxido de polietileno	72	mg
Acryl-eze	8	mg
Lactosa	250	mg
Polietilenglicol 6000	5,4	mg
Celulosa microcristalina	246,62	mg
Simeticona- emulsificantes de estearato - ac. sorbico - agua	0,02	mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas comprendidas entre 15 y 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Gustavo R. Potes - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

**CONEXINE COMBI
MEMANTINA
DONEPECILO**
Comprimidos de liberación controlada

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos de liberación controlada.

FORMULA

Cada comprimido de liberación controlada contiene:

Memantina clorhidrato	14	mg
Donepecilo clorhidrato	10	mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	18	mg
Sílice coloidal	1,53	mg
Fosfato tricálcico pesado	18,85	mg
Estearato de magnesio	3,6	mg
Povidona	18	mg
Oxido de polietileno	36	mg
Acryl-eze	4	mg
Lactosa	250	mg
Polietilenglicol 6000	5,4	mg
Celulosa microcristalina	246,62	mg
Simeticona- emulsificantes de estearato - ac. sórbico – agua	0,01	mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas comprendidas entre 15 y 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Gustavo R. Potes - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

NOTA: el mismo proyecto de rótulo es para envases con 30 y 60 comprimidos de liberación controlada.

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

**CONEXINE COMBI
MEMANTINA
DONEPECILO**
Comprimidos de liberación controlada

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 90 comprimidos de liberación controlada.

FORMULA

Cada comprimido de liberación controlada contiene:

Memantina clorhidrato	14	mg
Donepecilo clorhidrato	10	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	18	mg
Sílice coloidal	1,53	mg
Fosfato tricálcico pesado	18,85	mg
Estearato de magnesio	3,6	mg
Povidona	18	mg
Oxido de polietileno	36	mg
Acryl-eze	4	mg
Lactosa	250	mg
Polietilenglicol 6000	5,4	mg
Celulosa microcristalina	246,62	mg
Simeticona- emulsificantes de estearato - ac. sórbico - agua	0,01	mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas comprendidas entre 15 y 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

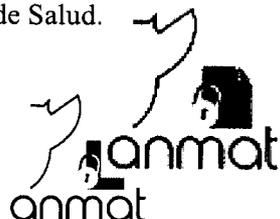
Director Técnico: Gustavo R. Potes - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

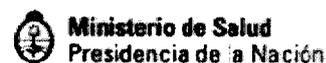
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



anmat
Laboratorios Beta S.A.
CUIT 30501521880
Presidencia



12 de mayo de 2017

DISPOSICIÓN N° 4640

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58369

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000087-16-3

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg - COMPRIMIDO DE LIBERACION CONTROLADA	646513
DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg - COMPRIMIDO DE LIBERACION CONTROLADA	646500



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA
Página 1 de 1

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Buenos Aires, 10 DE MAYO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 4640

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58369

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS BETA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6034

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CONEXINE COMBI

Nombre Genérico (IFA/s): DONEPEZILO CLORHIDRATO - MEMANTINA CLORHIDRATO

Concentración: 10 mg - 14 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION CONTROLADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg

Excipiente (s)

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 18 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL 0,45 mg NÚCLEO 1
FOSFATO TRICALCICO PESADO 18,85 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,9 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 1,8 mg NÚCLEO 1
OXIDO DE POLIETILENO 36 mg NÚCLEO 1
LACTOSA 250 mg NÚCLEO 2
SILICE COLOIDAL 1,08 mg NÚCLEO 2
POVIDONA 16,2 mg NÚCLEO 2
CELULOSA MICROCRISTALINA 246,62 mg NÚCLEO 2
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,7 mg NÚCLEO 2
POLIETILENGLICOL 6000 5,4 mg NÚCLEO 2
SIMETICONA- EMULSIFICANTES DE ESTEARATO - AC. SORBICO - AGUA 0,01 mg CUBIERTA
1
ACRYL-EZE 4 mg CUBIERTA 1

Expresión del IFA en materia prima:

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 15 COMPRIMIDOS POR BLISTER.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN POR 15 COMPRIMIDOS: 1 BLISTER POR 15 COMPRIMIDOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO.

PRESENTACIÓN POR 30 COMPRIMIDOS: 2 BLISTERS POR 15 COMPRIMIDOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO.

PRESENTACIÓN POR 60 COMPRIMIDOS: 4 BLISTERS POR 15 COMPRIMIDOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO.

PRESENTACIÓN POR 90 COMPRIMIDOS: 6 BLISTERS POR 15 COMPRIMIDOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Presentaciones: 15, 30, 60, 90 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N06DA52

Acción terapéutica: PSICOANALÉPTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: CONEXINE COMBI está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a severa (según DSM IV), en pacientes estabilizados con:
- Memantina clorhidrato (10 mg dos veces al día o 28 mg de liberación prolongada una vez al día) y Donepecilo clorhidrato, 10 mg. - Memantina clorhidrato (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y Donepecilo clorhidrato, 10 mg (en pacientes con insuficiencia renal grave).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 Nº 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 Nº 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	AVENIDA SAN JUAN 2266	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 Nº 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: CONEXINE COMBI

Nombre Genérico (IFA/s): DONEPEZILO CLORHIDRATO - MEMANTINA CLORHIDRATO

Concentración: 10 mg - 28 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION CONTROLADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg

Excipiente (s)
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 36 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL 0,9 mg NÚCLEO 1
FOSFATO TRICALCICO PESADO 37,7 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,8 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 3,6 mg NÚCLEO 1
OXIDO DE POLIETILENO 72 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL 1,08 mg NÚCLEO 2
POVIDONA 16,2 mg NÚCLEO 2
CELULOSA MICROCRISTALINA 246,62 mg NÚCLEO 2
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,7 mg NÚCLEO 2
POLIETILENGLICOL 6000 5,4 mg NÚCLEO 2
LACTOSA 250 mg NÚCLEO 2
SIMETICONA- EMULSIFICANTES DE ESTEARATO - AC. SORBICO - AGUA 0,02 mg CUBIERTA 1
ACRYL-EZE 8 mg CUBIERTA 1

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Expresión del IFA en materia prima:

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 15 COMPRIMIDOS POR BLISTER.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN POR 15 COMPRIMIDOS: 1 BLISTER POR 15 COMPRIMIDOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO.

PRESENTACIÓN POR 30 COMPRIMIDOS: 2 BLISTERS POR 15 COMPRIMIDOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO.

PRESENTACIÓN POR 60 COMPRIMIDOS: 4 BLISTERS POR 15 COMPRIMIDOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO.

PRESENTACIÓN POR 90 COMPRIMIDOS: 6 BLISTERS POR 15 COMPRIMIDOS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO.

Presentaciones: 15, 30, 60, 90 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N06DA52

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Acción terapéutica: PSICOANALÉPTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: CONEXINE COMBI está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a severa (según DSM IV), en pacientes estabilizados con:
 - Memantina clorhidrato (10 mg dos veces al día o 28 mg de liberación prolongada una vez al día) y Donepecilo clorhidrato, 10 mg. - Memantina clorhidrato (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y Donepecilo clorhidrato, 10 mg (en pacientes con insuficiencia renal grave).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 Nº 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 Nº 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	AVENIDA SAN JUAN 2266	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 Nº 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000087-16-3



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA