



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

DISPOSICIÓN N° 6566

BUENOS AIRES, 13 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017199-11-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones DRIBURG COMPANY S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

J,
Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.



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

DISPOSICIÓN N°

6566

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

[Handwritten signature]



DISPOSICIÓN N° **6 5 6 6**

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SINEDIS 10 y nombre/s genérico/s MEMANTINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por DRIBURG COMPANY S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



DISPOSICIÓN N° **6 5 6 6**

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

ARTICULO 4º - 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.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya
inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá
notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o
Importación 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.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por
cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades
Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado,
haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición,
conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los
fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-017199-11-1

DISPOSICIÓN N°: **6 5 6 6**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

6 5 6 6

Nombre comercial: SINEDIS 10.

Nombre/s genérico/s: MEMANTINA CLORHIDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Castello 1, Polígono Las Salinas; San Boi de Llobregat, España.

Lugar/es de acondicionamiento primario: CORONEL CHILAVERT 1124/26, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Lugar/es de acondicionamiento secundario: Warnes 3112; Olivos; Vicente López, Provincia de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SINEDIS 10.

Clasificación ATC: N06DX01.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento sintomático de los trastornos cognitivos en pacientes con demencia tipo Alzheimer de estadio moderado o severo.



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

Concentración/es: 10 mg DE MEMANTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MEMANTINA CLORHIDRATO 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.75 mg, TALCO 11.15 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.56 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 27.1 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 151.91 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 1.25 mg, HIPROMELOSA 1.68 mg, MACROGOL 0.6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSEVAR A TEMPERATURAS INFERIORES A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **6 5 6 6**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

6 5 6 6

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017199-11-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 6566 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por DRIBURG COMPANY S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SINEDIS 10.

Nombre/s genérico/s: MEMANTINA CLORHIDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Castello 1, Polígono Las Salinas; San Boi de Llobregat, España.

Lugar/es de acondicionamiento primario: CORONEL CHILAVERT 1124/26, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Lugar/es de acondicionamiento secundario: Warnes 3112; Olivos; Vicente López, Provincia de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se



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

detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SINEDIS 10.

Clasificación ATC: N06DX01.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento sintomático de los trastornos cognitivos en pacientes con demencia tipo Alzheimer de estadio moderado o severo.

Concentración/es: 10 mg DE MEMANTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MEMANTINA CLORHIDRATO 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.75 mg, TALCO 11.15 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.56 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 27.1 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 151.91 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 1.25 mg, HIPROMELOSA 1.68 mg, MACROGOL 0.6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSEVAR A TEMPERATURAS INFERIORES A 30°C.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

▶ **56904**

Se extiende a DRIBURG COMPANY S.A. el Certificado N° _____, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 13 NOV 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha Impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6566

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

^

6566

	Memantina clorhidrato	DRIBURG COMPANY S.A.
		Warma 3112 (1624) S.A.T.
	SINEDIS 10	Olivos, Argentina Tel.: ++ 54-11-799-6200



SINEDIS 10
MEMANTINA CLORHIDRATO
 Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA Y FORMA FARMACÉUTICA:

Cada comprimido recubierto de SINEDIS 10 contiene:
 Memantina clorhidrato..... 10 mg
 Excipientes: Lactosa monohidrato 149,75 mg; Celulosa microcristalina 27,10 mg; Talco 11,15 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,25; Estearato de magnesio 0,75 mg; Lactosa monohidrato 2,16 mg; Hipromelosa 1,68 mg; Dióxido de titanio 1,56 mg; Macrogol 0,60 mg.

ACCION TERAPÉUTICA
 Anti-demenia

INDICACIONES

Tratamiento sintomático de los trastornos cognitivos en pacientes con demencia tipo Alzheimer de estadio moderado o severo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos anti-demenia, código ATC: N06DX01.

Existe una evidencia cada vez más clara de que el mal funcionamiento de la neurotransmisión glutamatergica, en particular en los receptores NMDA, contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la enfermedad hacia demencia neurodegenerativa.

Memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, de afinidad moderada y voltaje dependiente. Modula los efectos de los niveles tónicos de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal.

Ensayos clínicos

Un ensayo pivotal de monoterapia en pacientes que padecían enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (puntuación total en el minitaxamen cognoscitivo (MMSE, *mini mental state examination*) al inicio del estudio 3 - 14) incluyó un total de 252 pacientes. El estudio mostró los efectos beneficiosos del tratamiento con memantina respecto al tratamiento con placebo después de 6 meses (análisis de casos observados para el estudio CIBIC-plus (siglas en inglés que corresponden a la escala de impresión de cambio basada en la entrevista del médico mas los comentarios del cuidador): p=0,025; ADCS-ADLsev (siglas en inglés que corresponden al estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer - actividades de la vida diaria): p=0,003; SIB (siglas en inglés que corresponden a la batería de deterioro grave): p=0,002).

Un estudio pivotal de memantina en monoterapia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada (puntuación total MMSE al inicio del estudio de 10 a 22) incluyó a 403 pacientes.

Los pacientes tratados con memantina mostraron un efecto superior a placebo estadísticamente significativo, en las variables principales: ADAS-cog (siglas en inglés que corresponden a la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer-subescala cognitiva) (p=0,003) y CIBIC-plus (p=0,004) en la semana 24 LOCF (siglas en inglés que corresponden al método de arrastre de la última observación realizada). En otro ensayo de monoterapia en enfermedad de Alzheimer de leve a moderada se randomizaron un total de 470 pacientes (puntuación total MMSE al inicio del estudio de 11 - 23). En el análisis primario definido prospectivamente no se encontró diferencia estadísticamente significativa en las variables primarias de eficacia en la semana 24.

Un meta-análisis de los pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (puntuación total MMSE < 20) de seis estudios en fase III, controlados con placebo en estudios a 6 meses (incluyendo estudios de monoterapia y estudios con pacientes con una dosis estable de un inhibidor de la acetilcolinesterasa), mostró que había un efecto estadísticamente significativo a favor del tratamiento con memantina en las áreas cognitiva, global y funcional. Cuando los pacientes fueron identificados con un empeoramiento conjunto en las tres áreas, los resultados mostraron un efecto estadísticamente significativo de memantina en la prevención del empeoramiento, el doble de los pacientes tratados con placebo en comparación con los pacientes tratados con memantina mostraron empeoramiento en las tres áreas (21% frente 11%, p<0,0001).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. La t_{max} está entre 3 y 8 horas. No hay indicios de la influencia de alimentos en la absorción de memantina.

Distribución: Las dosis diarias de 20 mg producen concentraciones plasmáticas constantes de memantina que oscilan entre 70 y 150 µg/ml (0,5 - 1 µmol) con importantes variaciones interindividuales. Cuando se administraron dosis diarias de 5 a 30 mg, se obtuvo un índice medio de líquido cefalorraquídeo (LCR)/suero de 0,52. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 l/kg. Alrededor del 45% de memantina se une a proteínas plasmáticas.

Biotransformación: En el hombre, aproximadamente el 80% del material circulante relacionado con memantina está presente como compuesto inalterado. Los principales metabolitos en humanos son N-3,5-dimetil-gludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi-memantina y 1-nitroso-3,5-dimetiladamantano.

Ninguno de estos metabolitos muestra actividad antagonista NMDA. No se ha detectado *in vitro* metabolismo catalizado por citocromo P 450.

Agustina Haskyury Pazva
 Apoderada
 DRIBURG COMPANY S.A.

Fern. Hernán J. Martínez Abal
 Director Técnico
 DRIBURG COMPANY S.A.



Memantina
clorhidrato
SINEDIS 10

DRIBURG COMPANY S.A.
Wares 3112 (1636)
Olivos, Argentina
Tel.: +54-11-799-6210



6566

En un estudio con ¹⁴C-memantina administrado vía oral, se recuperó una media del 84% de la dosis dentro de los 20 días, excretándose más del 99% por vía renal.

Eliminación: Memantina se elimina de manera monoexponencial con una t_{1/2} terminal de 60 a 100 horas. En voluntarios con función renal normal, el aclaramiento total (Cl_{tot}) asciende a 170 ml/min/1,73 m² y parte del aclaramiento total renal se logra por secreción tubular.

La función renal también incluye la reabsorción tubular, probablemente mediada por proteínas transportadoras de cationes. La tasa de eliminación renal de la memantina en condiciones de orina alcalina puede reducirse en un factor entre 7 y 9 (ver sección 4.4). La alcalinización de la orina se puede producir por cambios drásticos en la dieta, por ejemplo, de carnívora a vegetariana, o por una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes.

Linealidad: Los estudios en voluntarios han demostrado una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis de 10 a 40 mg.

Relación farmacocinética/farmacodinámica: A una dosis de memantina de 20 mg al día los niveles en LCR concuerdan con el valor K_i (K_i=constante de inhibición) de memantina, que es de 0,5 μmol en la corteza frontal humana.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El tratamiento se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que monitorice regularmente la toma del fármaco por parte del paciente. Se debe realizar el diagnóstico siguiendo las directrices actuales.

Memantina clorhidrato debe administrarse una vez al día, siempre a la misma hora. Los comprimidos recubiertos ramurados con película pueden tomarse con o sin alimentos.

Adultos:

Escalado de dosis

La dosis máxima diaria es de 20 mg al día. Para reducir el riesgo de efectos adversos, esta dosis de mantenimiento debe alcanzarse mediante un escalado de dosis durante las 3 primeras semanas de tratamiento en el que se incrementa 5 mg por semana de la siguiente forma:

Semana 1 (día 1-7):

El paciente debe tomar la mitad de un comprimido recubierto con película de 10 mg (5 mg) al día durante 7 días.

Semana 2 (día 8-14):

El paciente debe tomar un comprimido recubierto con película de 10 mg (10 mg) al día durante 7 días.

Semana 3 (día 15-21):

El paciente debe tomar un comprimido recubierto con película de 10 mg y medio (15 mg) al día durante 7 días.

A partir de la semana 4:

El paciente debe tomar dos comprimidos recubiertos con película de 10 mg (20 mg) al día.

Dosis de mantenimiento

La dosis recomendada de mantenimiento es de 20 mg al día.

Pacientes de edad avanzada: Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día (dos comprimidos de 10 mg administrados una vez al día), tal como se ha descrito anteriormente.

Niños y adolescentes: No se recomienda el uso de Memantina clorhidrato en niños menores de 18 años debido a una falta de datos de seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal: En pacientes con función renal levemente afectada (aclaramiento de creatinina de 50 - 80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 - 49 ml/min), la dosis diaria debe ser de 10 mg al día. Si se tolera bien después de, al menos 7 días de tratamiento, la dosis podría aumentarse hasta 20 mg/día de acuerdo con el esquema de titulación estándar. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 5-29 ml/min.) la dosis diaria debe ser de 10 mg al día.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y Child-Pugh B) no es necesario ajustar la dosis. No existen datos disponibles sobre el uso de memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda la administración de Memantina clorhidrato en pacientes con insuficiencia hepática grave.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia.

Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente las relacionadas con el sistema nervioso central [SNC]) pueden ser más frecuentes o más intensas (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario (ver Propiedades farmacocinéticas "Eliminación") pueden requerir una monitorización rigurosa del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH urinario puede estar elevado en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

Agustina Hasquary Paiva
Apoderada
DRIBURG COMPANY S.A.

Fernán L. Martínez Abal
Director Técnico
DRIBURG COMPANY S.A.



Memantina
clorhidrato
SINEDIS 10

DRIBURG COMPANY S.A.
Wares 3112 (1636)
Olivos, Argentina
Tel.: ++ 54-11-799-6210



6566

En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos en estos pacientes son limitados y los pacientes que presenten estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de la memantina, pueden producirse las siguientes interacciones:

- El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar con el tratamiento concomitante de antagonistas del NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolepticos. La administración concomitante de memantina y agentes antiespasmódicos, como el dantroleno o el baclofeno, puede modificar sus efectos y hacer necesario un ajuste de la dosis.
- Se debe evitar el uso concomitante de memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas del NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano (ver sección 4.4). También hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.
- Otros principios activos, como clonidina, ranitidina, proclorperidina, quinidina, quinina y nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina, posiblemente también interactúen con la memantina lo que conlleva un riesgo potencial de aumento de los niveles plasmáticos.
- Cuando se co-administra memantina junto con hidroclorotiazida (HCT) o con cualquier combinación con HCT existe la posibilidad de que se produzca una disminución en los niveles séricos de la HCT.
- En la experiencia post-comercialización, se ha informado de casos aislados de incremento del cociente internacional normalizado (INR), en pacientes tratados concomitantemente con warfarina. Aunque no se ha establecido relación causal, es aconsejable realizar una monitorización estrecha del tiempo de protrombina o INR, en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales.

En estudios farmacocinéticos (FC) a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sanos, no se han observado interacciones relevantes principio activo-principio activo entre memantina y gliburida/metformina o donepezilo.

En un ensayo clínico realizado en sujetos jóvenes sanos, no se han observado efectos relevantes de memantina sobre la farmacocinética de la galantamina.

Memantina no inhibió las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa o la sulfonación *in vitro*.

Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre la utilización de memantina durante el embarazo. Estudios con animales indican un riesgo potencial de disminución del crecimiento intrauterino con niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición en humanos. No se conoce el riesgo potencial para humanos. Memantina no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea considerado claramente necesario.

Se desconoce si memantina se excreta por la leche materna pero, teniendo en cuenta la lipofilia del principio activo, es probable que así sea. Las mujeres que tomen memantina deben suspender la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer de moderada a grave afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Además, Memantina clorhidrato presenta una influencia de leve a moderada sobre la capacidad de para conducir y utilizar máquinas, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen las precauciones adecuadas.

REACCIONES ADVERSAS

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con Memantina clorhidrato y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con Memantina clorhidrato no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderadas en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de Memantina clorhidrato respecto al grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 3,6%, respectivamente), dolor de cabeza (3,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4,1% frente a 2,8%).

Las reacciones adversas están enumeradas en la siguiente tabla. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Somnolencia
	Poco frecuentes	Confusión
	Poco frecuentes	Alucinaciones1
	Frecuencia no conocida	Reacciones psicóticas2

Agustina Hasquary Paiva
Apoderada
DRIBURG COMPANY S.A.

Fernando Hernán L. Martínez Abal
Director Técnico
DRIBURG COMPANY S.A.

	Memantina	DRIBURG COMPANY S.A.
	clorhidrato	Warnes 3112 (1636)
	SINEDIS 10	Olivos, Argentina Tel.: ++ 54-11-799-6210



6566

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Poco frecuentes Muy raras	Vértigo Alteración de la marcha Convulsiones
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuentes Poco frecuentes	Hipertensión Trombosis venosa/tromboembolismo
Trastornos y respiratorios, mediastínicos torácicos	Frecuentes	disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Estreñimiento Vómitos Pancreatitis ²
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Poco frecuentes	Dolor de cabeza Fatiga

1 Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

2 Se han notificado casos aislados. La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. Se ha notificado la aparición de éstos acontecimientos en pacientes tratados con Memantina clorhidrato.

SOBREDOSIS

Solo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización.

Síntomas: Sobredosis relativamente altas (200 mg y 105 mg/día durante 3 días respectivamente) se han asociado únicamente con síntomas como cansancio, debilidad y/o diarrea, o han sido asintomáticas. En casos de sobredosis por debajo de 140 mg o dosis no conocida aparecieron en los pacientes síntomas a nivel del sistema nervioso central (confusión, adormecimiento, somnolencia, vértigo, agitación, agresividad, alucinaciones y alteraciones de la marcha) y/o de origen gastrointestinal (vómitos y diarreas).

En el caso más extremo de sobredosis, el paciente sobrevivió a la ingesta oral de un total de 2000 mg de memantina con efectos a nivel del sistema nervioso central (coma durante 10 días, y posterior diplopiya y agitación). El paciente recibió tratamiento sintomático y plasmaféresis, recuperándose sin secuelas permanentes.

En otro caso de sobredosis grave, el paciente también sobrevivió y se recuperó. Dicho paciente había recibido 400 mg de memantina por vía oral, y experimentó síntomas a nivel del sistema nervioso central tales como inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, proconvulsividad, somnolencia, estupor e inconsciencia.

Tratamiento: En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático. No existe antídoto específico para la intoxicación o sobredosis. Se deben utilizar procedimientos clínicos estándar para la eliminación del principio activo de forma apropiada, por ej.: lavado gástrico, carbón activado (interrupción de la recirculación enterohepática potencial), acidificación de la orina, diuresis forzada.

En caso de aparición de signos y síntomas de sobrestimulación general del sistema nervioso central (SNC), se debe considerar llevar a cabo un tratamiento clínico sintomático cuidadoso.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes

Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.

Opcionalmente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos del Memantina clorhidrato 10 mg.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Acondicionamiento secundario:

DRIBURG COMPANY S.A.

Warnes 3112 - Olivos, Vicente López, Provincia de Buenos Aires

Director Técnico: Hernán Leandro Martínez Abal - Farmacéutico

Matrícula Provincial: N° 16905; Matrícula Nacional: N°12794

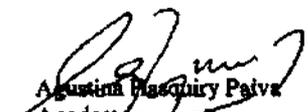
Elaborado en:

Synthon Hispania; Castelló, 1; Polígono Las Salinas; San Bot de Llobregat España

Diseñado en:

Laboratorio Arcano S.A.; Cnel. Martiniano Chilavert 1124/26; CABA; Argentina

Fecha de la última revisión: .../.../...


Agustina Masquary Paiva
Apoderada
DRIBURG COMPANY S.A.


Fern. Hernán L. Martínez Abal
Director Técnico
DRIBURG COMPANY S.A.



Memantina
clorhidrato

SINEDIS 10

DRIBURG COMPANY S.A.
Warnes 3112 (1636)
Olivos, Argentina
Tel.: ++ 54-11-799-6210



6566

SINEDIS 10

MEMANTINA CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

Memantina clorhidrato 10 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 149,75 mg; Celulosa microcristalina 27,10 mg; Talco 11,15 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,25; Estearato de magnesio 0,75 mg; Lactosa monohidrato 2,16 mg; Hipromelosa 1,68 mg; Dioxido de titanio 1,56 mg; Macrogol 0,60 mg.

CONTENIDO: 30 comprimidos recubiertos.

POSOLOGIA Y MODO DE EMPLEO: Ver prospecto adjunto.

MODO DE CONSERVACION:

Conservar a temperatura ambiente.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Director Técnico: Hernán Leandro Martínez Abal - Farmacéutico

Matrícula Provincial: N° 16905; Matrícula Nacional: N° 12794

Elaborado en: Synthon Hispania - Castelló, 1; Polígono Las Salinas; San Boi de Llobregat - España

Blistreado en:

Laboratorio Arcano S.A.; Cnel. Martiniano Chilaveri 1124/26; CABA; Argentina

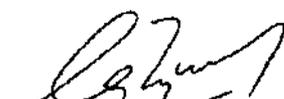
Acondicionamiento secundario:

DRIBURG COMPANY S.A.

Warnes 3112 - Olivos, Vicente López, Provincia de Buenos Aires

N° lote:

Vencimiento:


Agustina Masquely Faiva
Apoderada
DRIBURG COMPANY S.A.


Farma. Hernán Leandro Martínez Abal
Director Técnico
DRIBURG COMPANY S.A.