



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

"2010 – Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **6168**

BUENOS AIRES, **08 OCT 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005744-10-5 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita autorización de un nuevo laboratorio de acondicionamiento primario y secundario alternativo, la aprobación de una nueva presentación de venta tipo multiempaque o kit o pack con nuevo nombre comercial y nuevos proyectos de prospectos para las Especialidades Medicinales VALPEX / DONEPECILO clorhidrato, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg – 10mg, Certificado N°: 48.504 y PRONERVON 20 / MEMANTINA clorhidrato, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20mg, Certificado N° 52.184.

Que resulta de aplicación la Resolución N° 223/96 (Ex – MS y AS), que prevé la intervención de empresas productoras de especialidades medicinales habilitadas por esta Administración Nacional, como laboratorios contratados para la elaboración de todas o parte de las etapas constitutivas del proceso productivo.

5



"2010 – Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N°

6168

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N° 855/89 y 857/89 de la Ex-subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para nueva presentación en cuanto a empaque conjunto de 2 (dos) especialidades medicinales ya autorizados para la venta individualmente, con un nombre que refleja la asociación y rótulos y prospectos que incluye a los ya autorizados la posología específica para la indicación que se propone: Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer grado moderado a severo. En pacientes con tratamiento ya establecido a base de la monoterapia con Donepecilo o Memantine y se pretenda asociarlas. 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 aceptados (por ejemplo DSM IV ó NINDS-ADRDA).

Que los proyectos de prospectos presentados se adecuan a la normativa aplicable, Ley 16463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N° 5904/96 y 2349/97.

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 a fojas 348 obra el informe técnico favorable del INAME.

Que a fojas 344, 345 y 346 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

M



"2010 – Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N°

6168

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.:
1490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. –Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., titular de las Especialidades Medicinales denominadas VALPEX / DONEPECILO clorhidrato, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg – 10mg, Certificado N°: 48.504 y PRONERVON 20 / MEMANTINA clorhidrato, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20mg, Certificado N° 52.184, para su utilización la nueva presentación de venta Multiempaque, Kit o Pack. que se denominará VALPEX DUO, en envases conteniendo:
Envases conteniendo: 30 comprimidos recubiertos de PRONERVON 20 / MEMANTINA clorhidrato 20 mg más 30 comprimidos recubiertos de VALPEX / DONEPECILO clorhidrato 5 mg.-
Envases conteniendo: 30 comprimidos recubiertos de PRONERVON 20 / MEMANTINA clorhidrato 20 mg más 30 comprimidos recubiertos de VALPEX / DONEPECILO clorhidrato 10 mg.-

07



"2010 – Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N°

6168

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., un nuevo laboratorio de acondicionamiento primario y secundario alternativo para la Especialidad Medicinal VALPEX / DONEPECILO clorhidrato, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg – 10mg, Certificado N°: 48.504 y PRONERVON 20 / MEMANTINA clorhidrato, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20mg, Certificado N° 52.184, la que en lo sucesivo será la firma MARIO A. CRICCA S.A., La Paz 1151, Localidad de Martínez, Pdo. Vte. López, Prov. De Bs. As.)

ARTICULO 3°.- Acéptanse para el Multiempaque kit o pack los proyectos de prospectos de fojas 293 a 343, desglosar de fs 293 a 309 y los proyectos de rótulos de fojas 79 a 84, desglosar fs. 79 y 82.

ARTÍCULO 4°.- Autorízase el texto del Anexo de Autorización de Modificación el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse a los Certificados Nros.: 48.504 y 52.184 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5°.- Regístrese; gírese a Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con el Anexo de Autorización de Modificación junto con los proyectos de prospectos protocolizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-005744-10-5

DISPOSICION N°:

6168

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



"2010 – Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6168** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.504 y de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: VALPEX / DONEPECILO Clorhidrato, Comprimidos Recubiertos 5mg – 10mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0994/00, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-007470-99-9.-

DATO IDENTIFICATORIO NUEVO A INCORPORAR A LO YA AUTORIZADO	DETALLE DE NUEVA AUTORIZACIÓN
Nueva Presentación – tipo multiempaqué o kit o pack	Envases conteniendo: 30 comprimidos recubiertos de PRONERVON 20 / MEMANTINA clorhidrato 20 mg más 30 comprimidos recubiertos de VALPEX / DONEPECILO clorhidrato 5 mg.- Envases conteniendo: 30 comprimidos recubiertos de PRONERVON 20 / MEMANTINA clorhidrato 20 mg más 30 comprimidos recubiertos de VALPEX / DONEPECILO clorhidrato 10 mg.-
Cambio de Nombre.	VALPEX DUO.-
Cambio de rótulos y prospectos.	Rótulos a fs. 79 a 84, desglosar fs. 79 y 82. Prospectos de fs. 293 a 343, desglosar de fs 293 a 309.-
Acondicionador alternativo	MARIO A. CRICCA S.A., La Paz 1151, Localidad de Martínez, Pdo. Vte. López, Prov. De Bs. As.)-.

5.



"2010 – Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

El presente sólo tiene valor anexado al certificado de Autorización antes mencionado. Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a IVAX ARGENTINA S.A., titular del certificado de Autorización N° 48.504 en la Ciudad de Buenos Aires, a losdías, del mesde 2010.-

08 OCT 2010

Expediente N° 1-0047-0000-005744-10-5

DISPOSICION N°
js

6168

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



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6168**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.184 y de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: PRONERVON 20 / MEMANTINA clorhidrato, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2710/05, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-007564-04-0.-

DATO IDENTIFICATORIO NUEVO A INCORPORAR A LO YA AUTORIZADO	DETALLE DE NUEVA AUTORIZACIÓN
Nueva Presentación - tipo multiempaque o kit o pack	Envases conteniendo: 30 comprimidos recubiertos de PRONERVON 20 / MEMANTINA clorhidrato 20 mg más 30 comprimidos recubiertos de VALPEX / DONEPECILO clorhidrato 5 mg.- Envases conteniendo: 30 comprimidos recubiertos de PRONERVON 20 / MEMANTINA clorhidrato 20 mg más 30 comprimidos recubiertos de VALPEX / DONEPECILO clorhidrato 10 mg.-
Cambio de Nombre	VALPEX DUO.-
Cambio de rótulos y prospectos	Rótulos a fs. 79 a 84, desglosar fs. 79 y 82. Prospectos de fs. 293 a 343, desglosar de fs 293 a 309.-
Acondicionador alternativo	MARIO A. CRICCA S.A., La Paz 1151, Localidad de Martínez, Pdo. Vte. López, Prov. De Bs. As.)-.

5



"2010 – Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

El presente sólo tiene valor anexado al certificado de Autorización antes mencionado. Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a IVAX ARGENTINA S.A., titular del certificado de Autorización N° 52.184 en la Ciudad de Buenos Aires, a losdías, del mes **08 OCT 2010** de 2010.-

Expediente N° 1-0047-0000-005744-10-5

DISPOSICION N°
js

6168


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



IVAX

6168
PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA



Industria Argentina

VALPEX Duo

**DONEPECILO Comprimidos Recubiertos 5 mg
MEMANTINE Comprimidos Recubiertos 20 mg**

VENTA BAJO RECETA

Contenido neto: 30 comprimidos recubiertos de Donepecilo 5 mg + 30 comprimidos recubiertos de Memantine 20 mg.

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de Donepecilo contiene:

Núcleo:

Donepecilo Clorhidrato	5,00 mg
Almidón de maiz	5,00 mg
Polvo de Celulosa (*)	31,10 mg
Lactosa (*)	93,30 mg
Estearato de Magnesio	1,40 mg
Almidón Pregelatinizado	4,20 mg

Cubierta:

Opadry Y-1-18128A 4,20 mg

(*) Mezcla bajo la marca comercial Cellactose 80.

Cada comprimido recubierto de Memantine contiene:

Núcleo:

Memantine Clorhidrato	20,000 mg
Lactosa DT anhidra	144,600 mg
Celulosa Microcristalina	73,900 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	2,000 mg
Croscarmellosa Sódica	7,000 mg
Estearato de Magnesio	2,500 mg

Cubierta:

Opadry II White 85F28751 9,984 mg

Laca rojo punzó 4R al 30% 0,016 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.-

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C

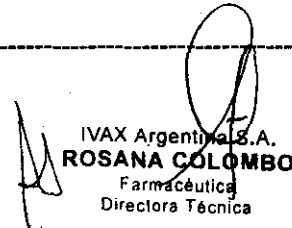
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nros. 48.504 y 52.184

IVAX ARGENTINA S.A. - Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

6168

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

VALPEX Duo

DONEPECILO Comprimidos Recubiertos 10 mg
MEMANTINE Comprimidos Recubiertos 20 mg

VENTA BAJO RECETA

Contenido neto: 30 comprimidos recubiertos de Donepecilo 10 mg + 30 comprimidos recubiertos de Memantine 20 mg.

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de Donepecilo contiene:

Núcleo:

Donepecilo Clorhidrato	10,00 mg
Almidón de maíz	10,00 mg
Polvo de Celulosa (*)	62,20 mg
Lactosa (*)	186,60 mg
Estearato de Magnesio	2,80 mg
Almidón Pregelatinizado	8,40 mg

Cubierta:

Opadry II 85F28751	8,40 mg
Óxido de hierro amarillo	0,42 mg

(*) Mezcla bajo la marca comercial Cellactose 80.

Cada comprimido recubierto de Memantine contiene:

Núcleo:

Memantine Clorhidrato	20,000 mg
Lactosa DT anhidra	144,600 mg
Celulosa Microcristalina	73,900 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	2,000 mg
Croscarmellosa Sódica	7,000 mg
Estearato de Magnesio	2,500 mg

Cubierta:

Opadry II White 85F28751	9,984 mg
Laca rojo punzó 4R al 30%	0,016 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.-

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nros. 48.504 y 52.184

IVAX ARGENTINA S.A. - Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

PROYECTO DE PROSPECTO

VALPEX Duo

DONEPECILO Comprimidos Recubiertos 5 mg
MEMANTINE Comprimidos Recubiertos 20 mg

DONEPECILO Comprimidos Recubiertos 10 mg
MEMANTINE Comprimidos Recubiertos 20 mg

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de Donepecilo contiene:

Núcleo:

Donepecilo Clorhidrato	5,00 mg	10,00 mg
Almidón de maíz	5,00 mg	10,00 mg
Polvo de Celulosa (*)	31,10 mg	62,20 mg
Lactosa (*)	93,30 mg	186,60 mg
Estearato de Magnesio	1,40 mg	2,80 mg
Almidón Pregelatinizado	4,20 mg	8,40 mg

Cubierta:

Opadry Y-1-18128A	4,20 mg	-----
Opadry II 85F28751	-----	8,40 mg
Óxido de hierro amarillo	-----	0,42 mg

(*) Mezcla bajo la marca comercial Cellactose 80.

Cada comprimido recubierto de Memantine contiene:

Núcleo:

Memantine Clorhidrato	20,000 mg
Lactosa DT anhidra	144,600 mg
Celulosa Microcristalina	73,900 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	2,000 mg
Croscarmellosa Sódica	7,000 mg
Estearato de Magnesio	2,500 mg

Cubierta:

Opadry II White 85F28751	9,984 mg
Laca rojo punzó 4R al 30%	0,016 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Donepecilo: Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa (nootropo).

Memantine: Nootrópico antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) a nivel del sistema nervioso central (SNC).

INDICACIONES:

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer grado moderado a severo. En pacientes con tratamiento ya establecido a base de la monoterapia con Donepecilo o Memantine y se pretenda asociarlas.

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 aceptados (por ejemplo DSM IV ó NINDS-ADRDA).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES:

Donepecilo

El Clorhidrato de Donepecilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa predominante en el cerebro. El clorhidrato de Donepecilo inhibe dicha enzima con una potencia más de 1000 veces mayor que la inhibición de la butirilcolinesterasa, una enzima que se encuentra presente mayormente



fuera del sistema nervioso central. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en estudios clínicos, la administración de dosis diarias individuales de 5 ó 10 mg de Donepecilo causó en estado estable una inhibición de la actividad acetilcolinesterasa (medida en membranas eritrocíticas) del 63,6% y 77,3 % respectivamente. La actividad de la butirilcolinesterasa no fue inhibida por el Clorhidrato de Donepecilo entre estos límites posológicos.

Farmacocinética:

La administración oral de Donepecilo logra concentraciones plasmáticas muy predecibles, alcanzándose los valores máximos aproximadamente a las 3 a 4 horas después de administrarse la dosis. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con la dosis. La vida media de disposición terminal es de aproximadamente 70 horas, por consiguiente la administración de múltiples dosis diarias individuales da lugar a un acercamiento gradual al estado estable. El estado estable de Donepecilo se logra dentro de las 3 semanas de iniciado el tratamiento; una vez alcanzado, las concentraciones plasmáticas de la droga y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variación durante el curso del día. En estudios efectuados en voluntarios sanos se observó que no existe influencia de los alimentos ni la hora de administración de la dosis sobre la tasa o la extensión de la absorción de Donepecilo. El efecto de la aclorhidria sobre la absorción de Donepecilo es desconocido.

Monitoreo terapéutico de la droga: se midieron las concentraciones plasmáticas de Donepecilo y su efecto farmacodinámico en el curso de estudios clínicos. Los datos de aproximadamente 750 pacientes demostraron que las concentraciones de Donepecilo resultaron en un promedio de 24,4 y 48,7 ng/ml para las dosis de 5 y 10 mg respectivamente, durante el período de aproximadamente 12 a 18 horas después de la administración. Los valores de inhibición media de la actividad de acetilcolinesterasa para cada dosis, respectivamente, fueron del 63,36% y del 77,3%.

Donepecilo se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas. La distribución de Donepecilo en los tejidos no se ha evaluado completamente, pero los resultados de estudios en voluntarios sanos sugieren que Donepecilo y/o sus metabolitos, pueden persistir en el organismo por más de 10 días.

Donepecilo se excreta intacto en la orina y también es metabolizado por el sistema del citocromo P450 a múltiples metabolitos, de los cuales no todos se han identificado. Después de la administración de una sola dosis de 5 mg de clorhidrato de donepecilo marcado con C¹⁴ la radioactividad plasmática, expresada como un porcentaje de las dosis administrada, estuvo presente principalmente como Clorhidrato de Donepecilo intacto (30%), Donepecilo 6-0 desmetilo (11%), cis-N-óxido de Donepecilo (9%), Donepecilo 5-0-demetilo (7%) y el conjugado glucurónico de Donepecilo 5-0-demetilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada se recobró a partir de la orina y el 14.5% se recobró de las heces (recuperación total del 71,5%), sugiriendo biotransformación y excreción urinaria como las rutas primarias de eliminación. No hay evidencia que sugiera circulación enterohepática del Clorhidrato de Donepecilo y/o de cualquiera de sus metabolitos. Los estudios que utilizaron preparaciones de citocromo P450 derivado de hepatocitos humanos, demostraron que CYP2D6 CYP3A4 son las isoenzimas principales implicadas en el metabolismo del Clorhidrato de Donepecilo in vitro. La tasa de metabolismo del Clorhidrato de Donepecilo es lenta y no parece ser saturable. Estos hallazgos guardan correspondencia con la observación que Donepecilo y sus metabolitos no inhiben el metabolismo de la teofilina, la warfarina, la cimetidina o la digoxina en el ser humano. Los estudios demostraron también que el metabolismo de Donepecilo no es afectado por la administración concurrente de digoxina o cimetidina.

Poblaciones especiales:

Edad: las concentraciones plasmáticas medias de Donepecilo, medidas durante el monitoreo terapéutico del fármaco en pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer, son comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos.

Sexo/Raza: El sexo y la raza no afectan la depuración de Donepecilo.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
 Farmacéutica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
 Gerente General
 Apoderado



Enfermedad Renal: La enfermedad renal moderada a severa no afecta la depuración de Donepecilo, por lo tanto no es necesario ajustar la dosis en esta condición.

Enfermedad hepática: La depuración de Donepecilo disminuyó en un 20% en pacientes con enfermedad hepática moderada. Esta disminución no es significativa, por lo tanto no es necesario ajustar la dosis en esta condición.

Memantine

Existe evidencia de que la disfunción de la neurotransmisión glutamatérgica, principalmente mediada por los receptores NMDA, contribuye a la expresión de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer como a la progresión de la misma. Memantine es un antagonista no competitivo de baja a moderada afinidad, de los receptores NMDA. Se une de forma preferencial al receptor NMDA operado por canales catiónicos. Modula los efectos de los niveles tónicos de glutamato patológicamente elevados que pueden ocasionar disfunción neuronal. Memantine muestra también un efecto antagonista de los receptores serotoninérgicos 5HT3 con una potencia semejante a la que ejerce sobre los receptores NMDA, y bloquea los receptores para acetilcolina con una potencia 6 a 10 veces menor que la que presenta para los receptores NMDA. Estudios in vitro han mostrado que Memantine no afecta la inhibición irreversible de la acetilcolinesterasa por Donepecilo, galantamina y tacrina. Memantine presenta una baja o insignificante afinidad por los receptores GABA, benzodiazepínicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, así como también por los canales voltaje dependiente para el calcio, sodio o potasio. No hay evidencia clínica de que Memantine prevenga o retrase el proceso neurodegenerativo de la enfermedad de Alzheimer.

Farmacocinética:


Absorción: La absorción de memantine es completa tras la administración oral y no se ve afectada por los alimentos. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan a las 3 a 8 horas de la administración oral.

Distribución: Una dosis diaria de 20 mg produce concentraciones plasmáticas en estado estacionario que se encuentran entre 70 y 150 ng/ml pero con importantes variaciones interindividuales. Cuando se administraron dosis diarias de 5 a 30 mg, el índice promedio de concentración de líquido cefalorraquídeo (LCR) / suero fue de 0,52. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 l/kg. Se une aproximadamente en un 45% a proteínas plasmáticas.


Metabolismo: alrededor del 80% de Memantine circula inalterado, como droga intacta. Los principales metabolitos en humanos son el N-3,5-dimetilgludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi—memantine y 1-nitroso- 3,5-dimetiladamantane. Ninguno posee actividad farmacológica de inhibición del NMDA. No se metaboliza por enzimas de la familia del citocromo P450. En un estudio con ¹⁴C-Memantine administrado vía oral, aproximadamente un 84% de la dosis se recuperó dentro de los 20 días, excretándose más del 99% por vía renal.

Eliminación: se elimina con una vida media de 60 a 100 horas. En individuos sanos con función renal normal, el clearance total asciende a 170 ml/min/1,73m² y la secreción tubular contribuye en parte al clearance total renal. El Memantine también puede ser reabsorbido en los túbulos, a través de proteínas transportadoras de cationes. El índice de eliminación renal de Memantine en orina alcalina puede reducirse entre 7 y 9 veces. La alcalinización de la orina se puede producir por cambios drásticos en la dieta, por ejemplo por el paso a una dieta vegetariana, o por una ingesta masiva de agentes alcalinizantes gástricos. Su excreción sigue una cinética lineal dentro de un rango de dosis de 10 a 40 mg.

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



IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica



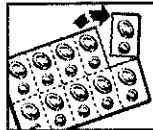
IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

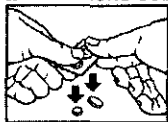
Modo de Administración:

La dosis diaria de Valpex Duo está compuesta por un comprimido recubierto, color rosado de Memantine (forma oblonga) y un comprimido recubierto circular, de Donepecilo 5 mg (color blanco) o de Donepecilo 10 mg (color amarillo ocre) que deben administrarse en forma conjunta, por la noche.

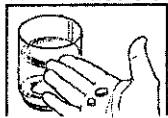
- 1 - Corte el blister de aluminio por la línea troquelada.
Cada sector contiene la dosis diaria de Valpex Duo.



- 2 - Presione sobre las burbujas para liberar los comprimidos.



- 3 - Ingiera el comprimido de Memantine (forma oblonga, rosado) y el de Donepecilo (circular color blanco o amarillo ocre) en una única toma.



Debido a que el incremento de la dosis de ambos principios activos es gradual, los pacientes deben estar estabilizados en su dosis terapéutica para empezar a recibir este medicamento.

Pacientes estabilizados en 5 mg por día de Donepecilo: un comprimido recubierto de Donepecilo 5 mg y un comprimido recubierto de Memantine 20 mg por la noche.

Pacientes estabilizados en 10 mg por día de Donepecilo: un comprimido recubierto de Donepecilo 10 mg y un comprimido recubierto de Memantine 20 mg por la noche.

La dosis de inicio de memantine es de 5 mg. La dosis óptima de Memantine es de 20 mg por día, que debe alcanzarse a la cuarta semana

No se han realizado estudios con dosis superiores a 10 mg diarios de Donepecilo. No se dispone de evidencias que señalen que se hayan producido efectos rebote con la discontinuación brusca del tratamiento.

Se sugiere que el tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los comprimidos pueden tomarse con o sin los alimentos.

Insuficiencia renal: En pacientes con disfunción renal leve (clearance de creatinina de 50-80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-49 ml/min), la dosis de Memantine debe ser de 10 mg al día. Si se tolera bien después de al menos 7 días de tratamiento, la dosis puede aumentarse hasta 20 mg/día de acuerdo con el esquema de titulación estándar. En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 5-29 ml/min), la dosis máxima recomendada es de 10 mg/día por lo que se sugiere utilizar comprimidos recubiertos de 10 mg de Memantine. **Insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no es necesario ajustar la dosis. No se dispone de datos en pacientes con enfermedad hepática grave, por lo cual no se recomienda la administración de Memantine en estos pacientes.

Niños y Adolescentes: No se recomienda el uso en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia en esta población.

CONTRAINDICACIONES:

Donepecilo

Pacientes con hipersensibilidad conocida al Clorhidrato de Donepecilo u otros componentes de la formulación, como también en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los derivados de la piperidina. Embarazo y lactancia. Menores de 18 años.

Memantine

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la formulación. Embarazo y lactancia

ADVERTENCIAS:

Donepecilo

Anestesia: Como inhibidor de la colinesterasa, Donepecilo probablemente exagere la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

Trastornos cardiovasculares: Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). La posibilidad de que se produzca esta acción puede ser especialmente importante cuando se trata a pacientes con enfermedad del nódulo sinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular. Se han registrado casos de síncope en asociación con el uso de Donepecilo.

Afecciones gastrointestinales: Los inhibidores de la colinesterasa pueden incrementar la secreción del ácido gástrico debido a su actividad colinérgica.

Por lo tanto, bajo tratamiento con Donepecilo será necesario controlar estrechamente a los pacientes con riesgo de desarrollar úlcera péptica, como aquellos con antecedentes de úlcera péptica o que reciben tratamientos concomitantes con drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs), con el objetivo de detectar la presencia de síntomas de sangrado gastrointestinal oculto o activo. Los estudios clínicos comparativos entre Donepecilo y placebo no mostraron un incremento en la incidencia de úlcera péptica o sangrado gastrointestinal con el uso del fármaco.

Teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas de Donepecilo, y dentro de las consecuencias previsibles, se ha registrado náuseas, diarrea y vómitos. Estos efectos, que parecen presentarse más frecuentemente con la dosis de 10 mg diarios, han sido leves y transitorios la mayoría de los casos, mejorando a medida que avanza el tratamiento con Donepecilo.

Genitourinarios: aunque no se ha observado en los estudios clínicos con Donepecilo, los agentes colinomiméticos pueden causar retención urinaria.

Afecciones neurológicas: se cree que los agentes colinomiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones. Sin embargo, las convulsiones también pueden ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Afecciones pulmonares: debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con cautela a pacientes con una historia de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Memantine

No se recomienda realizar tratamiento con Memantine en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina menor a $9\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) ya que no existe información disponible al respecto.

Se debe tener 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 ya que al interactuar con el mismo receptor que el Memantine las reacciones adversas pueden incrementarse en frecuencia y/o intensidad. Los factores que incrementen el pH urinario requieren un seguimiento riguroso del paciente por parte del médico. Algunos de estos factores incluyen cambios drásticos en la dieta (de carnívora a vegetariana) o una ingesta masiva de agentes gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH de la orina puede elevarse en estados de acidosis tubular renal (ATR) e infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género Proteus.

Debido a que en la mayoría de los ensayos clínicos, los pacientes con historia de infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva (clase III-IV de NYHA) e hipertensión no controlada fueron excluidos, no se dispone de datos completos sobre la seguridad y la eficacia del Memantine en estos pacientes. En

caso de ser utilizados, se debe supervisar atentamente a los pacientes que posean estas características.

PRECAUCIONES:

Donepecilo

Interacciones medicamentosas:

Efecto de Donepecilo sobre el metabolismo de las drogas: No se han llevado a cabo estudios clínicos in vivo que determinen el efecto de Donepecilo sobre la depuración de drogas metabolizadas por el sistema del citocromo CYP3A4 (por ejemplo cisaprida, terfenadina) o por el citocromo CYP2D6 (por ejemplo imipramina). Sin embargo, los estudios in vivo, muestran un bajo índice de unión a estas enzimas (K media alrededor de 50-130 μ M). Dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas del Donepecilo (164 nM), la probabilidad de que se produzca interacción es baja. Se desconoce el potencial de inducción enzimática que pueda tener Donepecilo.

Efecto de otras drogas sobre el metabolismo de Donepecilo: El ketoconazol y la quinidina, inhibidores de las isoenzimas CYP 450, 3A4 y 2D6, respectivamente inhiben el metabolismo del Donepecilo in vitro. Los inductores de las isoenzimas CYP3A4 y 2D6 (por ejemplo fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían incrementar el índice de eliminación de donepecilo.

Uso con agentes anticolinérgicos: Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa presentan el potencial de interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos.

Uso con agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa: Cuando los inhibidores de la colinesterasa se administran concurrentemente con la succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos, como el betanecol, se puede esperar un efecto sinérgico.

Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad: Los estudios de carcinogenicidad con Donepecilo no han sido aún completados. Donepecilo no fue mutagénico en el estudio de la mutación reversa Ames en bacterias. En la prueba de aberraciones cromosómicas en cultivos de células de pulmón de hámster chino (PHC), se observaron algunos efectos clastogénicos. En el modelo del micronúcleo murino in vivo, Donepecilo no fue clastogénico. Donepecilo no produjo efectos sobre la fertilidad de las ratas con dosis de hasta 10 mg/día (aproximadamente 8 veces el máximo recomendado en dosis en humanos, en base a mg/m²).

Embarazo: No se cuenta con estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas bajo tratamiento con Donepecilo, por lo tanto no se recomienda su uso en mujeres embarazadas. Donepecilo debe usarse durante el embarazo solamente si el beneficio terapéutico justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: Se desconoce si Donepecilo es excretado en la leche humana, por lo tanto no se recomienda su uso en mujeres en período de lactancia.

Uso Pediátrico: No se dispone de estudios adecuados y bien controlados para documentar la inocuidad y eficacia de donepecilo en enfermedad alguna que ocurra en menores de 18 años. Por lo tanto no se recomienda su uso en menores de 18 años.

Uso en Geriatría: Debido a que los pacientes ancianos de sexo masculino son propensos a obstrucción urinaria a causa de una patología prostática, Donepecilo debe ser administrado con precaución en gerontes.

Memantine

Interacciones medicamentosas:

Los efectos de la L-Dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar por el tratamiento concomitante con antagonistas del NMDA como el Memantine. Pueden verse reducidos los efectos de los barbitúricos y de los neurolépticos.

El empleo simultáneo de dantroleno y baclofen puede alterar su efecto por lo cual habrá que adaptar la dosis.

Antagonistas NMDA: se debe evitar la administración concomitante de Memantine y amantadina por el riesgo de psicosis farmacológica. Los dos compuestos están relacionados químicamente con los antagonistas del NMDA. Lo mismo podría pasar con la ketamina y el dextrometorfano. Hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de fenitoína y Memantine.

Drogas eliminadas a través de mecanismos renales: Debido a que el Memantine

es eliminado en parte por secreción tubular la administración conjunta de drogas que utilizan el mismo sistema renal catiónico, incluyendo hidroclorotiazida, triamtirene, cimetidina, ranitidina, procainamida quinidina y nicotina podrían también interactuar con Memantine y producir un riesgo potencial de niveles plasmáticos aumentados de ambos agentes. La administración conjunta de Memantine e hidroclorotiazida/triamtirene no afectó la biodisponibilidad del Memantine y del triamtirene, mientras que la biodisponibilidad de la hidroclorotiazida disminuyó un 20%.

En la experiencia post comercialización se ha reportado casos aislados de incremento del RIN en pacientes tratados concomitantemente con warfarina. Aunque no se ha establecido relación causal, se aconseja realizar una monitorización estrecha del tiempo de protrombina o del RIN, en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales. En estudios cinéticos con voluntarios sanos a dosis únicas no se han observado interacciones significativas entre Memantine con gliburida, metformina o donepecilo. En un ensayo clínico realizado en sujetos jóvenes sanos no se han observado efectos relevantes del Memantine sobre la farmacocinética de la galantamina. Memantine no inhibe la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa y la sulfación in vitro.

Sistema enzimático microsomal: Estudios in vitro han mostrado que Memantine produce sólo una mínima inhibición de las enzimas del sistema microsomal CYP450 (CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1 y 3A4) sugiriendo la ausencia de interacciones clínicamente significativas con las drogas metabolizadas por estas enzimas. Teniendo en cuenta que Memantine es escasamente metabolizado es poco probable una interacción clínicamente significativa entre este fármaco y las drogas inhibitoras del sistema microsomal CYP450.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa: La administración conjunta de Memantine con Donepecilo no afectó la farmacocinética de las drogas. En un estudio clínico controlado en pacientes con Alzheimer severo el perfil de efectos adversos observado con la combinación Memantine y Donepecilo fue similar a la del Donepecilo utilizado como monoterapia.

Drogas que alcalinizan la orina: el clearance de Memantine se reduce alrededor de un 80% en condiciones de una orina alcalina a pH 8, por lo tanto la alcalinización de la orina puede conducir a la acumulación de la droga y a un posible incremento en la incidencia de efectos adversos. El pH urinario puede alcalinizarse por efecto de la dieta, drogas (inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y condiciones clínicas del paciente (acidosis tubular renal o infecciones urinarias severas). En estas situaciones, Memantine debe ser usado con precaución.

Capacidad de conducción y uso de máquinas: La enfermedad de Alzheimer de moderada a grave por si misma afecta la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Por otro lado el Memantine genera una influencia leve a moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen las precauciones adecuadas y eviten el uso de maquinarias y la conducción.

Embarazo: No existe experiencia suficiente sobre el uso de Memantine durante el embarazo. Las pruebas con animales no mostraron efectos embriotóxicos o teratogénicos. Si bien no es frecuente que las mujeres con Alzheimer se embaracen, debido a la ausencia de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas se desaconseja el uso de memantine en esta condición.

Lactancia: Es probable que la sustancia pase a la leche materna. Las mujeres que toman Memantine deben suspender la lactancia materna.

Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad

Estudios experimentales en ratones y ratas no mostraron evidencias de carcinogénesis y los estudios experimentales tampoco demostraron que el Memantine posea algún potencial genotóxico. Los estudios en ratas no han demostrado que el Memantine produzca impedimento alguno en la fertilidad o alguna alteración en el desempeño reproductivo.

Uso pediátrico

No hay estudios adecuados y controlados que documenten la seguridad y la eficacia de memantine en niños.

Dependencia Física y Psicológica

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA

No produjo evidencia alguna de conducta de dependencia o síntomas de privación discontinua, su uso en 2.504 pacientes que participaron en estudios clínicos con dosis terapéuticas. Los antecedentes posteriores a la comercialización no proporcionaron evidencias de abuso o dependencia.

REACCIONES ADVERSAS:

Donepecilo

Enfermedad de Alzheimer leve a moderada

Reacciones adversas que conducen a la discontinuación del medicamento

Las tasas de discontinuación por reacciones adversas, en estudios clínicos controlados llevados a cabo con 5 mg diarios de Donepecilo, fueron comparables a las del grupo placebo y del orden del 5%. El porcentaje de discontinuación en pacientes que recibieron siete días de tratamiento con 5 mg diarios para luego continuar con 10 mg diarios, fue de un 13%.

En la Tabla 1 se pueden observar las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento, definidas como las reacciones adversas que se produjeron en por lo menos el 2% de los pacientes y que representan una incidencia dos veces superior a la observada en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 1. Reacciones adversas registradas con mayor frecuencia que condujeron a la discontinuación del tratamiento en estudios clínicos controlados. (Por grupo de dosificación)

Grupo de dosificación	Placebo	5 mg/día Donepecilo	10 mg/día Donepecilo
Pacientes seleccionados al azar	355	350	315
Reacción adversa	Porcentaje de discontinuación		
Náuseas	1%	1%	3%
Diarrea	0%	< 1%	3%
Vómitos	<1%	< 1%	2%

Eventos adversos más frecuentes asociados al uso de Donepecilo

Los eventos adversos más comunes, conocidos como aquellos que ocurren al menos en un 5% de los pacientes que reciben 10mg/día de Donepecilo y al menos dos veces más frecuentes que la tasa con placebo, son en su mayoría por el efecto colinomimético del Donepecilo. Los eventos incluyen náuseas, diarrea, insomnio, vómitos, calambres musculares, fatiga y anorexia. Estos eventos fueron generalmente de intensidad leve y transitorios, resueltos durante el tratamiento sin necesidad de modificar la dosis.

Existe evidencia que sugiere que la frecuencia de estos eventos adversos comunes puede verse afectada por la dosificación. En un ensayo clínico abierto se les administró a los pacientes Donepecilo de forma gradual, hasta alcanzar los 10mg/día a las 6 semanas. Las tasas de eventos adversos fueron menores que en aquellos pacientes que alcanzaron la dosis de 10mg/día en una semana. La tasa fue comparable a las presentadas por pacientes que recibieron dosis de 5mg/día.

Ver Tabla 2 para comparación de los eventos adversos más comunes tras un tratamiento a lo largo de una y seis semanas

Tabla 2. Comparación de los índices de reacciones adversas en pacientes cuya adaptación al tratamiento con 10 mg diarios se efectuó a lo largo de una y seis semanas

Reacción adversa	Período de adaptación a la dosis		Una semana de adaptación	Seis semanas de adaptación
	Placebo (n=315)	5 mg/día (n=311)	10 mg/día (n=315)	10 mg/día (n=269)

Náuseas	6%	5%	19%	6%
Diarrea	5%	8%	15%	9%
Insomnio	6%	6%	14%	8%
Fatiga	3%	4%	8%	3%
Vómitos	3%	3%	8%	5%
Calambres	2%	6%	8%	3%
Anorexia	2%	3%	7%	3%

Reacciones adversas registradas en los estudios clínicos controlados: Las reacciones adversas citadas reflejan la experiencia obtenida en estudios clínicos estrictamente controlados en un grupo de pacientes especialmente seleccionados. Estos índices de frecuencia no corresponden a los registrados en la clínica médica o en otros estudios clínicos, ya que las condiciones de uso, la conducta registrada y el tipo de pacientes tratados pueden diferir. En la Tabla 3 se enumeran los signos y síntomas emergentes del tratamiento, registrados en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron Donepecilo en estudios clínicos controlados contra placebo y cuyo índice de frecuencia fue superior al de los pacientes asignados a los grupos con placebo. En términos generales las reacciones adversas se produjeron con mayor frecuencia en las mujeres y a medida que avanzaba la edad de los pacientes.

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos controlados, en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron Donepecilo y con mayor frecuencia que los pacientes que recibían placebo.

Sistema corporal/Reacción adversa	Placebo (n=355)	Donepecilo (n=747)
Porcentaje de pacientes que presentó alguna reacción adversa	72	74
Generales		
Cefalea	9	10
Dolor, varios sitios	8	9
Accidente	6	7
Fatiga	3	5
Sistema cardiovascular		
Síncope	1	2
Sistema digestivo		
Náuseas	6	11
Diarrea	5	10
Vómitos	3	5
Anorexia	2	4
Sistema hemático y linfático		
Equimosis	3	4
Metabólico y nutricional		

Pérdida de peso	1	3
Sistema osteomuscular		
Calambres musculares	2	6
Artritis	1	2
Sistema nervioso		
Insomnio	6	9
Mareos	6	8
Depresión	<1	3
Sueños anormales	0	3
Somnolencia	<1	2
Sistema urogenital		
Micción frecuente	1	2

Otras reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos

La duración de los ensayos clínicos con Donepecilo fue de al menos 3 meses y en varios de ellos los pacientes fueron tratados por al menos 6 meses. Las dosis utilizadas fueron de 5 y 10 mg/día y los ensayos con la dosis más alta tuvieron una duración de 3, 6 o 12 meses.

Los síntomas que surgieron del tratamiento fueron registrados como eventos adversos por los investigadores clínicos, utilizando terminología de su elección. Para poder brindar una estimación general de la proporción de sujetos que experimentaron tipos de eventos similares, los mismos se agruparon en un número menor de categorías estandarizadas. Se incluyeron todos los eventos adversos que ocurrieron al menos 2 veces, con excepción de aquellos que ya se encuentran en la Tabla 2 ó 3, que sean demasiado generales como para resultar informativos o que probablemente no se deban a la droga. Las reacciones adversas fueron clasificadas por sistema y se detallaron utilizando las siguientes definiciones: Reacciones adversas frecuentes (las que se observaron en por lo menos el 1% de los pacientes) y reacciones adversas infrecuentes (las que se observaron entre el 1 y el 0,1% de los pacientes). Estas reacciones adversas no necesariamente se encontraban relacionadas con el tratamiento con Donepecilo y, en la mayoría de los casos, se observaron con una frecuencia similar a la observada en los pacientes tratados con placebo en los estudios controlados.

Generales: *Frecuentes:* Influenza, precordialgia, odontalgia; *infrecuentes:* Fiebre, edema facial, edema periorbitario, hernia hiatal, abscesos, celulitis, escalofríos, frialdad generalizada, embotamiento, disminución de la atención.

Sistema cardiovascular: *Frecuentes:* Hipertensión, vasodilatación, fibrilación auricular, sofocos, hipotensión; *infrecuentes:* Angina de pecho, hipotensión postural, infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular (de primer grado), insuficiencia cardíaca congestiva, arteritis, bradicardia, enfermedad vascular periférica, taquicardia supraventricular, trombosis de las venas profundas.

Aparato digestivo: *Frecuentes:* Incontinencia, sangrado gastrointestinal, inflamación, epigastria; *infrecuentes:* Eructos, gingivitis, apetito aumentado, flatulencia, abscesos periodontales, coledocistitis, diverticulitis, sialorrea, boca seca, gastritis, colon irritable, edema de lengua, malestar epigástrico, gastroenteritis, aumento de los niveles de transaminasas, hemorroides, íleo, ictericia, melena, polidipsia, úlcera duodenal, úlcera estomacal.

Sistema endocrino: *Infrecuentes:* Diabetes mellitus, bocio.

Sistema hemolinfático: *Infrecuentes:* Anemia, trombocitemia, trombocitopenia, eosinofilia, eritrocitopenia.

Trastornos metabólicos y nutricionales: *Frecuentes:* Deshidratación; *infrecuentes:* Gota, hipocalcemia, aumento de CPK, hiperglucemia, aumento de peso, aumento de LDH.

AD

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA

Aparato musculoesquelético: *Frecuentes:* Fracturas óseas; *infrecuentes:* Debilidad muscular, fasciculación de los músculos de la cara.

Sistema nervioso: *Frecuentes:* Ideas delirantes, temblores, irritabilidad, parestesias, tendencia a la agresión, vértigo, ataxia, aumento de la libido, inquietud, llanto anormal, nerviosismo, afasia; *infrecuentes:* ACV, hemorragia intracraneana, AIT, inestabilidad emocional, neuralgias, frialdad localizada, espasmos musculares, disforia, anormalidad en la marcha, hipertonía, hipocinesia, neurodermatitis, entumecimiento localizado, paranoia, disartria, aumento de la hostilidad, disminución de la libido, melancolía, retraimiento emocional, nistagmo.

Aparato respiratorio: *Frecuentes:* Disnea, dolor de garganta, bronquitis; *infrecuentes:* Epistaxis, alteración en la secreción nasal, neumonía, hiperventilación, congestión pulmonar, sibilancias, hipoxia, faringitis, pleuresía, colapso pulmonar, apnea durante el sueño, ronquidos.

Piel y anexos: *Frecuentes:* Prurito, diaforesis, urticaria; *infrecuentes:* Dermatitis, eritema, decoloración de la piel, hiperqueratosis, alopecia, dermatitis fungosa, herpes zoster, hirsutismo, estrías, sudores nocturnos, úlceras en la piel.

Sentidos especiales: *Frecuentes:* Cataratas, irritación de los ojos, visión borrosa; *infrecuentes:* Xerostomía, glaucoma, otalgia, tinnitus, blefaritis, hipoacusia, hemorragia retiniana, otitis externa y media, disgeusia, hemorragia conjuntival, vértigo al movimiento, manchas oculares.

Aparato genitourinario: *Frecuentes:* Incontinencia urinaria, nicturia; *infrecuentes:* Disuria, hematuria, urgencia miccional, metrorragia, cistitis, enuresis, hipertrofia prostática, pielonefritis, obstrucción urinaria, fibroadenosis mamaria, enfermedad fibroquística de las mamas, mastitis, piuria, insuficiencia renal, vaginitis.

Enfermedad de Alzheimer severa

Reacciones adversas que conducen a la discontinuación

Los porcentajes de discontinuación por reacciones adversas, en estudios clínicos controlados fueron del 12% en comparación con el 7% en los grupos tratados con placebo.

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento, definidas como las reacciones adversas que se produjeron en por lo menos el 2% de los pacientes y que representan una incidencia dos veces superior a la observada en los pacientes tratados con placebo fueron anorexia (2% vs. 1% con placebo), náuseas (2% vs. <1% con placebo), diarrea (2% vs. 0% con placebo) e infecciones urinarias (2% vs. 1% con placebo).

Eventos adversos más frecuentes asociados al uso de Donepecilo

Los eventos adversos más comunes, conocidos como aquellos que ocurren al menos en un 5% de los pacientes que reciben 10 mg/día de Donepecilo y al menos dos veces más frecuentes que la tasa con placebo, son en su mayoría por el efecto colinomimético del Donepecilo. Los eventos incluyen diarrea, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis. Estos eventos fueron generalmente de intensidad leve y transitorios, resueltos durante el tratamiento sin necesidad de modificar la dosis.

Otras reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos

En la Tabla 4 se enumeran los signos y síntomas emergentes del tratamiento, registrados en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron Donepecilo en estudios clínicos controlados contra placebo y cuyo índice de frecuencia fue superior al de los pacientes asignados a los grupos con placebo.

Tabla 4. Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos controlados sobre Alzheimer severo, en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron Donepecilo y con mayor frecuencia que los pacientes que recibían placebo.		
Sistema corporal/Reacción adversa	Placebo (n=392)	Donepecilo (n=501)
Porcentaje de pacientes que presentó alguna reacción adversa	73	81
Generales		

Accidentes	12	13
Infecciones	9	11
Cefalea	3	4
Dolor	2	3
Dolor de espalda	2	3
Fiebre	1	2
Dolor de pecho	<1	2
Sistema cardiovascular		
Hipertensión	2	3
Hemorragia	1	2
Síncope	1	2
Sistema digestivo		
Náuseas	2	6
Diarrea	4	10
Vómitos	4	8
Anorexia	4	8
Sistema hemático y linfático		
Equimosis	2	5
Metabólico y nutricional		
Aumento de creatina fosfoquinasa	1	3
Deshidratación	1	2
Hiperlipidemia	<1	2
Sistema nervioso		
Insomnio	4	5
Hostilidad	2	3
Nervios	2	3
Alucinaciones	1	3
Somnolencia	1	2
Mareos	1	2
Depresión	1	2
Confusión	1	2
Labilidad afectiva	1	2
Trastorno de personalidad	1	2
Piel y anexos		
Eczema	2	3

Sistema urogenital		
Incontinencia urinaria	1	2

Otras reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos

Se incluyen todos los eventos adversos que ocurrieron al menos 2 veces, con excepción de aquellos que ya se encuentran en la Tabla 4, que sean demasiado generales como para resultar informativos o que probablemente no se deban a la droga. Las reacciones adversas fueron clasificadas por sistema y se detallaron utilizando las siguientes definiciones: Reacciones adversas frecuentes (las que se observaron en por lo menos el 1% de los pacientes) y reacciones adversas infrecuentes (las que se observaron entre el 1 y el 0,1% de los pacientes). Estas reacciones adversas no necesariamente se encuentran relacionadas con el tratamiento con Donepecilo y, en la mayoría de los casos, se observaron con una frecuencia similar a la observada en aquellos pacientes tratados con placebo en los estudios controlados.

Generales: *Frecuentes:* dolor abdominal, astenia, infecciones micóticas, gripe; *infrecuentes:* reacción alérgica, celulitis, fatiga, sepsis, edema, hernia.

Sistema cardiovascular: *Frecuentes:* Hipotensión, bradicardia, ECG anormal, insuficiencia cardíaca; *infrecuentes:* infarto de miocardio, angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, trastorno vascular periférico extrasístole supraventricular, extrasístole ventricular, cardiomegalia.

Aparato digestivo: *Frecuentes:* constipación, gastroenteritis, incontinencia fecal, dispepsia; *infrecuentes:* aumento de las gamma-glutamyl transpeptidasa, gastritis, disfagia, periodontitis, úlcera estomacal, abscesos periodontales, flatulencia, resultados anormales de la función hepática, eructación, esofaguitis, hemorragia rectal.

Sistema endocrino: *Infrecuentes:* Diabetes mellitus.

Sistema hemolinfático: *Frecuentes:* Anemia; *Infrecuentes:* leucocitosis.

Trastornos metabólicos y nutricionales: *Frecuentes:* pérdida de peso, edema periférico, edema, aumento de LDH, aumento de fosfatasa alcalina; *infrecuentes:* hipercolesterolemia, hipocalemia, hipoglicemia, aumento de peso, bilirrubinemia, aumento de nitrógeno ureico en la sangre, deficiencia de vitamina B12, anemia, caquexia, aumento de creatinina, gota, hiponatremia, deficiencia de hierro, aumento de ALT, aumento de AST.

Aparato musculoesquelético: *Frecuentes:* artritis; *infrecuentes:* artrosis, fractura ósea, artralgia, calambres en miembros inferiores, osteoporosis, mialgia.

Sistema nervioso: *Frecuentes:* Agitación, ansiedad, temblor, convulsión, inquietud, paso inestable; *infrecuentes:* apatía, vértigo, ilusiones, sueños anormales, accidente cerebrovasculares, aumento de salivación, ataxia, euforia, vasodilatación, hemorragia cerebral, infarto cerebral, isquemia cerebral, demencia, síndrome extrapiramidal, convulsión tónico-clónica, hemiplejía, hipertonia, hipoquinesia.

Aparato respiratorio: *Frecuentes:* faringitis, neumonía, aumento de tos, bronquitis; *infrecuentes:* disnea, rinitis, asma.

Piel y anexos: *Frecuentes:* sarpullido, prurito, úlceras en la piel; *infrecuentes:* psoriasis, decoloración de la piel, herpes zoster, piel seca, sudoración, urticaria, sarpullido vesiculobuloso.

Sentidos especiales: *Infrecuentes:* conjuntivitis, glaucoma, visión anormal, dolor de oído, trastornos del lagrimal.

Aparato genitourinario: *Frecuentes:* infecciones urinarias, cistitis, hematuria, glicosuria; *infrecuentes:* vaginitis, disuria, frecuencia al orinar, albuminuria.

Reportes post-marketing

A continuación se mencionarán los reportes voluntarios de eventos adversos temporalmente asociados al Donepecilo, que se recibieron después de la introducción de la droga al mercado y que resulta información insuficiente para determinar una relación causal con la droga: dolor abdominal, agitación, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco (todos los tipos), anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis y sarpullido.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA

Memantine

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia leve a severa en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con Memantine y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con Memantine no difirió de la de aquellas tratadas con placebo. Las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderados en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de Memantine, respecto del grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), dolor de cabeza (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) hipertensión (4,1% frente a 2,8%).

Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla proceden de los ensayos clínicos realizados con Memantine y la experiencia post-comercialización. 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Alteración de la marcha
	Muy raras	Convulsiones
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
	Poco frecuentes	Vómitos
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis (se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización)
Infecciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos vasculares	Frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Trombosis venosa (tromboembolismo)
Trastornos generales	Frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Fatiga
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Somnolencia
	Poco frecuentes	Confusión, alucinaciones
	Frecuencia no conocida	Reacciones psicóticas (se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización)

La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En experiencia post-comercialización, se ha notificado la aparición de estos acontecimientos en pacientes tratados con memantine.

Seguridad en estudios preclínicos:

En estudios a corto plazo en ratas, Memantine, al igual que otros antagonistas del NMDA, indujo vacuolización neuronal y necrosis (lesiones de Olney) únicamente tras dosis que producían picos muy altos de concentraciones séricas. La ataxia y otros signos preclínicos precedieron a la vacuolización y a la necrosis. Como estos efectos no se observaron en roedores ni en no roedores en estudios a largo plazo, se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Se observaron cambios oculares en estudios de toxicidad de dosis repetidas en roedores y perros, pero no en monos. Los exámenes específicos oftalmológicos realizados en estudios clínicos con Memantine no revelaron cambios oculares. En roedores se observó fosfolipidosis en macrófagos pulmonares producido por la acumulación de Memantine en lisosomas. Este efecto se ha observado en otros principios activos con propiedades anfífilas catiónicas. Existe una posible relación entre esta acumulación y la vacuolización observada en los pulmones. Este efecto se observó solamente en roedores a dosis altas. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. No se observó genotoxicidad en los ensayos estándar realizados con memantine. No hubo evidencias de carcinogenicidad en los estudios en ratones y ratas hasta su muerte. Memantine no resultó teratogénica ni en ratas ni en conejos, incluso a dosis tóxicas para la madre y no se observó

ningún efecto adverso de Memantine sobre fertilidad. En ratas, se observó una reducción del crecimiento fetal a niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición humana.

Efectos adversos en estudios clínicos controlados

La tabla siguiente muestra los síntomas y signos reportados en al menos un 2% de los pacientes que participaron en estudios clínicos controlados con placebo y para los cuales la tasa de efectos adversos fue mayor con Memantine que con placebo. No se observaron efectos adversos con una frecuencia de al menos 5% y una incidencia del doble que la del placebo.

Sistema	Efecto adverso	Placebo % de pacientes	Memantine % de pacientes
Cuerpo como un todo	Fatiga	1	2
	Dolor	1	3
Cardiovascular	Hipertensión	2	4
SNC y periférico	Vértigo	5	7
	Cefalea	3	6
Gastrointestinal	Constipación	3	5
	Vómitos	2	3
Musculoesquelético	Dolor dorsal	2	3
Psiquiátrico	Confusión	5	6
	Somnolencia	2	3
	Alucinaciones	2	3
Respiratorio	Tos	3	4
	Disnea	1	2

Otros efectos adversos que se presentaron con una incidencia de al menos 2% en los pacientes tratados con Memantine pero con una frecuencia mayor o igual que el placebo fueron: agitación, caída, autoagresión, incontinencia urinaria, diarrea, bronquitis, insomnio, infección urinaria, síntomas gripales, marcha anormal, depresión, infección respiratoria alta, ansiedad, edema periférico, náusea, anorexia y artralgia.

El perfil y la tasa de incidencia de efectos adversos en la sub-población de pacientes con Alzheimer moderado a severo no fué diferente que la descrita en la tabla para la población con demencia en general incluida en los estudios.

Signos vitales, parámetros de laboratorio, electrocardiograma

En estudios clínicos comparativos entre Memantine y placebo, no se observaron modificaciones clínicamente significativas entre ambos grupos en lo referente a signos vitales, hematología, química sérica y urinaria, así como en el trazado electrocardiográfico.

Otros Efectos Adversos Observados durante los Estudios Clínicos

A continuación se describen los efectos adversos observados en los ensayos clínicos con Memantine, incluyendo todos los efectos adversos que ocurrieron en un mínimo de dos pacientes, excepto aquellos descritos en la tabla precedente y los síntomas menores o efectos improbablemente causados por la droga. Los efectos fueron clasificados por sistema corporal e incluidos en una lista recurriendo a las siguientes definiciones: efectos adversos frecuentes - los que ocurren en por lo menos 1/100 pacientes; efectos adversos infrecuentes los que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes. Estos efectos adversos no necesariamente se relacionan con el tratamiento con Memantine y en la mayoría de los casos se observaron con similar frecuencia en los pacientes tratados con placebo en los estudios controlados.

Cuerpo como un todo: Frecuentes: síncope. Infrecuentes: hipotermia, reacción alérgica.

Sistema Cardiovascular: Frecuentes: insuficiencia cardíaca. Infrecuentes: angina pectoris, bradicardia, infarto del miocardio, tromboflebitis, fibrilación auricular, hipotensión, paro cardíaco, hipotensión postural, embolismo pulmonar, edema pulmonar.

Sistema Nervioso Central y Periférico: Frecuentes: ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, vértigo, ataxia, hipokinesia. Infrecuentes: parestesia, convulsiones, trastorno extrapiramidal, hipertonia, temblor, afasia, hipoestesia,

coordinación anormal, hemiplejía, hiperkinesia, contracciones musculares involuntarias, estupor, hemorragia cerebral, neuralgia, ptosis, neuropatía.

Sistema Gastrointestinal: Infrecuentes: gastroenteritis, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, melena, ulceración esofágica.

Trastornos Hematológicos y Linfáticos: Frecuente: anemia. Infrecuente: leucopenia.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Frecuentes: incremento de la fosfatasa alcalina, disminución del peso. Infrecuentes: deshidratación, hiponatremia, agravación de diabetes mellitus.

Trastornos Psiquiátricos. Frecuente: reacción agresiva. Infrecuentes: decepción, trastornos de la personalidad, labilidad emocional, nerviosismo, trastornos del sueño, incremento de la libido, psicosis, amnesia, apatía, reacción paranoica, pensamiento anormal, llanto anormal, incremento del apetito, paroniria, delirio, despersonalización, neurosis, intentos de suicidio.

Sistema Respiratorio: Frecuente: neumonía. Infrecuentes: apnea, asma, hemoptisis.

Piel y Faneras: Frecuente: Erupción cutánea. Infrecuente: ulceración cutánea, prurito, celulitis, eccema, dermatitis, erupción eritematosa, alopecia, urticaria.

Sentidos Especiales: Frecuentes: cataratas, conjuntivitis. Infrecuentes: degeneración de la mácula lútea, disminución de la agudeza visual, disminución del sentido auditivo, tinnitus, blefaritis, visión borrosa, opacidad cómea, glaucoma, hemorragia ocular, dolor en los ojos, hemorragia retinal, xeroftalmia, lagrimación anormal, desprendimiento de retina.

Sistema Urogenital: Frecuente: incontinencia urinaria. Infrecuentes: disuria, hematuria, retención urinaria.

SOBREDOSIFICACION:

Donepecilo

Como es el caso de cualquier sobredosis, se deben utilizar medidas generales de mantenimiento. Las sobredosis con inhibidores de la colinesterasa pueden causar crisis colinérgicas caracterizadas por náuseas intensas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. Puede observarse debilidad muscular con eventual compromiso de los músculos respiratorios, e insuficiencia ventilatoria aguda potencialmente fatal.

Tratamiento de la sobredosis

Los anticolinérgicos terciarios, como la atropina, pueden usarse como antídoto para la sobredosis con Donepecilo. Se recomienda la administración intravenosa de sulfato de atropina de la siguiente manera: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg IV, con dosis subsiguientes basadas en la respuesta clínica. Se han registrado respuestas atípicas en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cuando se administraron otros colinomiméticos conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios, tales como glucopirrolato. No se sabe si Donepecilo y/o sus metabolitos pueden extraerse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

En los animales los signos de toxicidad relacionados con la dosis incluyen: reducción en el movimiento espontáneo, posición decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones crónicas, depresión respiratoria, salivación, miosis, fasciculación y menor temperatura de la superficie corporal.

Memantine

La experiencia en casos de sobredosis es limitada. Dosis elevadas de 200 mg y 105 mg/día durante tres días han resultado asintomáticas en algunos casos y en otros se han presentado con síntomas como cansancio, debilidad y/o diarrea. En casos de sobredosis con dosis desconocidas se presentaron síntomas en el sistema nervioso central (confusión, adormecimiento, somnolencia, vértigo, agitación, agresividad, alucinaciones y trastornos en la marcha) y en el sistema gastrointestinal (vómitos y diarrea). Una sobredosis extrema de 2000 mg resultó en efectos del sistema nervioso central (coma por 10 días, luego diplopía) pero el paciente sobrevivió a dicha sobreingesta y recibió tratamiento sintomático y plasmáféresis, recuperándose sin secuelas permanentes. Otro paciente que presentó una sobredosis grave con 400 mg de Memantine también se recuperó y sobrevivió luego de presentar síntomas del sistema nervioso central como inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, somnolencia, disminución del umbral convulsivo, estupor e inconciencia.



Tratamiento: En caso de sobredosis, el tratamiento es sintomático y de sostén de las funciones respiratoria y cardiovascular. No se cuenta con antidotos específicos. La eliminación de Memantine puede incrementarse mediante la acidificación de la orina. La emesis y/o el carbón activado y/o la catarsis osmótica pueden estar indicados en pacientes asistidos dentro de las 4 horas de la ingesta y con síntomas después de una sobredosis. Deberá inducirse el vómito, tomando las precauciones adecuadas para evitar la aspiración del mismo, especialmente en el caso de niños. No debe inducirse el vómito en pacientes con alteraciones de la conciencia o en niños menores de un año.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: - Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de Donepecilo 5 mg + 30 comprimidos recubiertos de Memantine 20 mg; y 30 comprimidos recubiertos de Donepecilo 10 mg + 30 comprimidos recubiertos de Memantine 20 mg

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nros. 48.504 y 52.184

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado