



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

DISPOSICIÓN N° **6046**

BUENOS AIRES, **15 OCT 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004111-12-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

5. Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

8



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

DISPOSICIÓN Nº **6046**

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

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

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.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y el Decreto Nº 425/10.

R
R



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

DISPOSICIÓN N° **6046**

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 RECORINE y nombre/s genérico/s MEMANTINA CLORHIDRATO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por APOTEX 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 - Autorízase 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.

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

Handwritten signature and initials.



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

DISPOSICIÓN Nº **6046**

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. Inscribáse 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 Nº:1-0047-0000-004111-12-5

DISPOSICIÓN Nº:

6046

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 I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL
inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

6046

Nombre comercial: RECORINE

Nombre/s genérico/s: MEMANTINA CLORHIDRATO

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, TORONTO,
ONTARIO, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA
4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: RECORINE

Clasificación ATC: N06DX01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LOS TRASTORNOS
COGNITIVOS EN PACIENTES CON DEMENCIA TIPO ALZHEIMER DE ESTADIO
MODERADO A SEVERO.



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

6046

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 2 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.986 mg,
CROSCARMELOSA SODICA 1 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 160 mg
POLIETILENGLICOL 8000 1.971 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 2.96
mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 57 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA
TIPO LF 0.986 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos,
siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos
recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 18 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE DESDE: 15°C. HASTA: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
CANADA.

País donde se acredita el consumo del producto, integrante del Anexo I del



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

Decreto 150/92: CANADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, TORONTO,
ONTARIO, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA
4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº:

6046

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



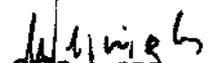
Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

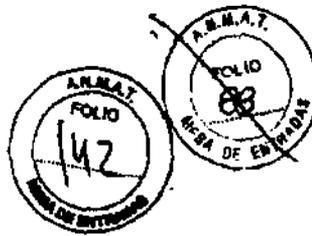
TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 6046


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

**PROYECTO DE ROTULO
RECORINE®
MEMANTINA CLORHIDRATO 10 mg
Comprimidos Recubiertos**



Venta Bajo Receta

Industria Canadiense

6046

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

Fórmula Cual-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Memantina Clorhidrato..... 10,0 mg.
Excipientes: Lactosa Monohidrato; Celulosa microcristalina PH 102; Croscaramelosa sódica;
Estearato de Magnesio; Hidroxi propil metil celulosa 2910; Hidroxi propil celulosa Tipo LF;
Polietilenglicol 8000; Dióxido de Titanio.

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4838-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive - Toronto - Ontario - Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica

Leonardo Pullone
APOTEX S.A.
Apoderado

**PROYECTO DE ROTULO
RECORINE®
MEMANTINA CLORHIDRATO 10 mg
Comprimidos Recubiertos**



046

Venta Bajo Receta

Industria Canadiense

Contenido: 60 comprimidos recubiertos

Fórmula Cual-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Memantina Clorhidrato..... 10,0 mg.
Excipientes: Lactosa Monohidrato; Celulosa microcristalina PH 102; Croscaramelosa sódica;
Estearato de Magnesio; Hidroxil propil metil celulosa 2910; Hidroxil propil celulosa Tipo LF;
Polietilenglicol 8000; Dióxido de Titanio.

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4636-3317

Directora Técnica: Annerte Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto - Ontario - Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

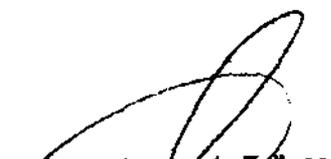
Certificado N°

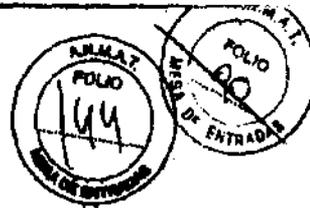
Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:


Annerte Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica


Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apederado



**PROYECTO DE ROTULO
RECORINE®
MEMANTINA CLORHIDRATO 10 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta

Industria Canadiense

**Contenido: 100 comprimidos recubiertos
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE**

Fórmula Cual-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Memantina Clorhidrato..... 10,0 mg.
Excipientes: Lactosa Monohidrato; Celulosa microcristalina PH 102; Croscaramelosa sódica;
Estearato de Magnesio; Hidroxi propil metil celulosa 2910; Hidroxi propil celulosa Tipo LF;
Polietilenglicol 8000; Dióxido de Titanio.

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive - Toronto - Ontario - Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado

RECORINE®
MEMANTINA CLORHIDRATO 10 mg
Comprimidos Recubiertos



6046

Venta Bajo Receta
Industria Canadiense

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Memantina Clorhidrato..... 10,0 mg.
Excipientes: Lactosa Monohidrato 160,0 mg; Celulosa microcristalina PH 102 57,0 mg; Croscaramelosa sódica 1,0 mg; Estearato de Magnesio 2,0 mg; Hidroxi propil metil celulosa 2910 2,96 mg; Hidroxi propil celulosa Tipo LF 0,966 mg; Polietilenglicol 8000 1,971 mg; Dióxido de Titanio 0,966 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor No Competitivo del Receptor N-metil-D-Aspartato (NMDA). Neuroprotector. Anti-demencia (Código ATC: N06DX01)

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento sintomático de los trastornos cognitivos en pacientes con demencia tipo Alzheimer de estado moderado a severo.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Mecanismo de Acción y Propiedades Farmacodinámicas

Existe cada vez una más clara evidencia de que el mal funcionamiento de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular en los receptores NMDA, contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la enfermedad hacia demencia neurodegenerativa. La constante activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) del sistema nervioso central por el aminoácido excitatorio glutamato contribuye a la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer. Memantina es un antagonista de los receptores NMDA no competitivo, de afinidad moderada y voltaje dependiente. Bloquea los efectos de los niveles tónicos de glutamato, elevados patológicamente, que pueden ocasionar disfunción neuronal.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

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

Linealidad:

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

Distribución:

Las dosis diarias de 20 mg producen concentraciones plasmáticas constantes de Memantina que oscilan entre 70 y 150 ng/ml (0,5 - 1 µmol) con importantes variaciones inter-individuales. Cuando se administraron dosis diarias de 5 a 30 mg, se obtuvo un índice medio LCR/suero de 0,62. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 L/Kg (9-11 L/Kg). Alrededor del 45% de Memantina se encuentra unida a las 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-glucantano, la mezcla isomera de 4- y 6-hidroxi-memantina y 1-nitroso-3,5-dimetil-edamantano. Estos metabolitos muestran mínima actividad antagonista NMDA. No se ha detectado in vitro un rol significativo en el metabolismo catalizado por la citocromo P 450.

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 mono-exponencial con un $t_{1/2}$ terminal de 60 a 100 horas.

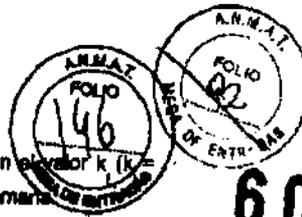
En voluntarios con función renal normal, el clearance total (Cl_{tot}) asciende a 170 ml/min/1,73 m² y parte del clearance total renal se logra por secreción tubular.

La función renal también incluye la reabsorción tubular, probablemente mediada por proteínas transportadoras de cationes. El índice de eliminación renal de Memantina bajo condiciones de orina alcalina puede reducirse en un factor entre 7 y 9 (véase Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo). La alcalinización de la orina se puede producir por cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de dieta carnívora a dieta vegetariana, o por una ingesta masiva de reguladores gástricos alcalinizantes.

Relación farmacocinética/farmacodinámica:

Farm. Amparis Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado



6046

A una dosis de Memantina de 20 mg el día los niveles en LCR concuerdan con el valor k_1 (k = constante de inhibición) de Memantina, que es de 0,5 μmol en la corteza frontal humana.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

RECORINE® debe administrarse una vez al día, siempre a la misma hora. Los comprimidos recubiertos pueden tomarse con o sin alimentos.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos cognitivos en pacientes con demencia tipo Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados (por ejemplo DSM IV o NINDS-ADRDA). Se recomienda iniciar la terapia sólo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente la administración del fármaco en forma correcta.

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

Adultos: Se requiere de un ajuste de la dosis.

La dosis máxima diaria es de 20 mg al día. Para reducir el riesgo de sufrir efectos indeseados, la dosis de mantenimiento se alcanza incrementando la dosis 5 mg cada semana durante las primeras 3 semanas de la siguiente manera:

Semana 1 (día 1-7):

El tratamiento se inicia con 5 mg por día (la mitad de un comprimido de 10 mg) durante la primera semana.

Semana 2 (día 8-14):

En la segunda semana de tratamiento se debe tomar 10 mg por día (un comprimido de 10 mg).

Semana 3 (día 15-21):

En la tercera semana de tratamiento se debe tomar 15 mg por día (un comprimido y medio de 10 mg).

A partir de la Semana 4:

El paciente debe tomar 20 mg por día.

Dosis de Mantenimiento: La dosis recomendada de mantenimiento es de 20 mg por día.

Anzianos: Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años de edad es de 20 mg al día, tal como se describió anteriormente.

Niños y adolescentes menores de 18 años: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Memantina en niños y adolescentes, por lo cual no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con función renal normal o débilmente afectada (niveles de creatinina sérica de 50 - 80 ml/min), no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30 - 49 ml/min), la dosis diaria se debe reducir a 10 mg por día. Si se tolera bien después de por lo 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 (clearance de creatinina de 5-29 ml/min) la dosis diaria debe ser de 10 mg al día.

Pacientes con 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 a pacientes con insuficiencia hepática grave.

CONTRAINDICACIONES

Memantina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Estados graves de confusión mental e insuficiencia hepática severa. Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Información para pacientes y cuidadores: el cuidador debe ser instruido acerca de la administración recomendada y del ajuste de dosis (intervalo mínimo de una semana entre cada incremento de dosis).

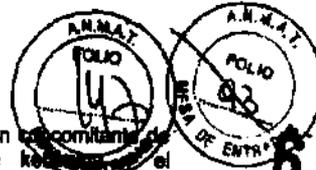
Las recomendaciones o resultados obtenidos de los estudios clínicos en pacientes con demencia tipo Alzheimer no deberían ser extrapolados a los personas con deterioro cognitivo leve.

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

Condiciones Genito-Urinarías: Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario (véase Propiedades Farmacocinéticas "Eliminación") requieren de un control riguroso del paciente, pues la eliminación urinaria de la Memantina podría hallarse disminuida, resultando en un incremento plasmático del fármaco. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de dieta carnívora a dieta vegetariana, o una ingesta masiva de reguladores 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.

Fam. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica

Leonardo Edilone
APOTEX S.A.
Apoderado



Co-Administración con antagonistas NMDA: 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).

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Hepática: ver Posología y Modo De Administración.

Insuficiencia Renal: ver Posología y Modo De Administración.

Trastornos Cardio-Vasculares: En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) e hipertensión no controlada. Debido a esto, solo se dispone de datos limitados y se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes con estas características.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DESORDENES DE LA FERTILIDAD

La Memantina no evidenció potencial genotóxico cuando se evaluó en ensayos de mutación reversa *in vitro* en *S. typhimurium* o *E. coli*; en ensayos de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos y en ensayos de citogenética *in vivo* realizado en ratas y ratones. No se observó daños en la fertilidad y reproducción cuando fue administrado oralmente en ratas en dosis de hasta 18 mg/Kg/día.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre la administración de Memantina durante el embarazo. Estudios con animales indican un riesgo potencial de disminución del crecimiento intrauterino a niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición en humanos. El riesgo potencial para humanos es desconocido. Memantina está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si Memantina se excreta a través de la leche materna pero, teniendo en cuenta la lipofilia del principio activo, es probable que así sea. La administración de Memantina está contraindicada durante la lactancia. Si el médico considera necesaria la administración de la Memantina, se deberá suspender la lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

La enfermedad de Alzheimer afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Además, RECORINE® presenta una influencia de leve a moderada sobre la capacidad de conducción y de utilizar maquinarias, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios que, hasta no observar el efecto del fármaco, no deberán conducir un vehículo o manejar maquinarias.

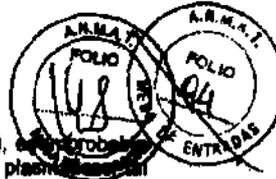
INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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 por el tratamiento concomitante con antagonistas de NMDA como la Memantina. Los efectos de los barbitúricos, de los neurolepticos y antipsicóticos pueden verse reducidos. 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.
- Antagonistas de la N-Metil-D-Aspartato (NMDA): Se debe evitar el uso concomitante de Memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis fármaco-tóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas de NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo). Existe también un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de Memantina y fenitoina.
- Los efectos de las drogas antimetabólicas pueden verse potenciadas cuando son co-administradas con Memantina.
- Los efectos de la Selegilina pueden verse aumentados cuando es co-administrado con Memantina.
- Drogas eliminadas por mecanismos de la vía renal: Puesto que la Memantina es parcialmente eliminada a través de la secreción tubular, la co-administración de drogas que utilizan el mismo sistema catiónico renal, incluyendo la cimetidina, ranitidina, procaína, quinidina, quinina y nicotina, podrían potencialmente elevar los niveles plasmáticos de estos fármacos.
- 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.

Farm. Ammeris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado



6046

- Siendo que la unión a proteínas plasmáticas de la Memantina es baja (45 %), es probable que exista interacción con drogas que están altamente unidas a las proteínas plasmáticas como la digoxina.
- 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, 3A4, la monooxidasa flavínica, la epóxido hidrolasa ni la sulfación in vitro (véase también Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

EFFECTOS ADVERSOS

Un total de 916 pacientes fueron tratados con Memantina en estudios de demencia a doble ciego controlados con placebo. De estos pacientes, 726 (79 %) completaron los estudios. Se trató a los pacientes con Memantina durante una media de 148,5 días. Aproximadamente, el 61 % de los pacientes recibieron Memantina durante, al menos, 24 semanas.

Eventos adversos informados en ensayos de demencia controlados con placebo: La Tabla 1 muestra los signos y síntomas que surgieron debido al tratamiento, informados en, al menos, el 2 % de los pacientes que participaron en los ensayos de demencia controlados con placebo y para quienes la tasa de aparición fue mayor en los pacientes tratados con clorhidrato de Memantina que en aquellos tratados con placebo. Quienes indiquen este medicamento deben saber que estas cifras no se pueden utilizar para predecir la incidencia de eventos adversos en el curso de la práctica médica habitual, donde las características de los pacientes y otros factores difieren de aquellos que fueron prevalentes en los estudios clínicos. Asimismo, las frecuencias mencionadas no pueden compararse con las cifras obtenidas en otras investigaciones clínicas que incluyan tratamientos, usos o investigadores diferentes. No obstante, las cifras mencionadas proporcionan al médico tratante ciertos fundamentos para estimar la contribución de los factores farmacológicos y no farmacológicos con la tasa de prevalencia de eventos adversos en la población en estudio.

Tabla 1: Eventos adversos informados en estudios clínicos controlados en, al menos, el 2 % de los pacientes que recibieron clorhidrato de Memantina y a una mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo.

Eventos adversos por sistema corporal	Placebo (N=893) %	Clorhidrato de memantina (N=916) %
Organismo en general		
Dolor	0,8	2,0
Sistema cardiovascular		
Hipertensión	1,9	2,6
Sistema nervioso periférico y central		
Mareos	3,7	6,6
Cefalea	2,9	4,6
Sistema gastrointestinal		
Constipación	2,6	4,8
Diarrea	2,6	3,4
Náuseas	1,8	2,3
Vómitos	1,7	2,3
Sistema musculoesquelético		
Dolor de espalda	1,9	2,2
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	0,7	2,1
Confusión	4,3	4,6
Alucinaciones	1,0	2,1
Somnolencia	1,8	2,3
Sistema respiratorio		
Tos	3,2	3,4

Otros eventos adversos que tuvieron una incidencia de, al menos, el 2 % en los pacientes tratados con clorhidrato de Memantina, pero con una tasa igual o inferior que los pacientes con placebo, incluyeron eructación, atragüe, bronquitis, cataratas, depresión, caídas, marcha anormal, lesiones autoinfligidas, síntomas similares a la gripe, insomnio, incontinencia urinaria e infección del tracto urinario.

[Firma]
 Fam. Amneris Gatti
 APOTEX S.A.
 Directora Técnica

[Firma]
 Leonardo Fullone
 APOTEX S.A.
 Apoderado



046

Cambios en los signos vitales: Se compararon los grupos en tratamiento con clorhidrato de Memantina y placebo en relación con (1) el cambio medio respecto del valor basal en los signos vitales (pulso, presión arterial sistólica y diastólica), y (2) la incidencia de pacientes que cumplieran con los criterios de los cambios clínicos potencialmente significativos respecto del valor basal en estas variables. Estos análisis no revelaron ningún cambio clínicamente importante en los signos vitales asociado con el tratamiento con clorhidrato de Memantina.

Cambios en los valores de laboratorio: Se compararon los grupos tratados con clorhidrato de Memantina y placebo en relación con (1) el cambio medio respecto del valor basal en diversas variables químicas séricas, hematológicas y urinarias, y (2) la incidencia de pacientes que cumplieran con los criterios de cambios clínicos potencialmente significativos respecto de los valores basales en estas variables. Estos análisis no revelaron cambios clínicamente importantes en los parámetros de las pruebas de laboratorio asociados con el tratamiento con clorhidrato de Memantina.

Cambios en el electrocardiograma (ECG): Se compararon los grupos tratados con clorhidrato de Memantina y con placebo en relación con (1) el cambio medio respecto de los valores basales en diversos parámetros de ECG, y (2) la incidencia de pacientes que cumplieran con los criterios de cambios clínicos potencialmente significativos respecto de los valores basales en estas variables. Estos análisis no revelaron cambios clínicamente importantes en los parámetros de ECG asociados con el tratamiento con clorhidrato de Memantina.

Otros eventos adversos observados durante los estudios clínicos

Se administró clorhidrato de Memantina a aproximadamente 1333 pacientes con demencia, de los cuales más de 1200 recibieron la dosis máxima recomendada de 20 mg/día. Aproximadamente, 830 pacientes recibieron clorhidrato de Memantina durante, al menos, 6 meses de tratamiento, y 387 pacientes fueron tratados durante, aproximadamente, un año o más.

Se incluyeron todos los eventos adversos que ocurrieron en, al menos, dos pacientes, excepto aquellos ya enumerados en la Tabla 1, los eventos cuyos términos, según la OMS, con demasiado generales para resultar informativos, o los eventos con una baja probabilidad de ser causados por el medicamento. Además, se incluyeron los eventos adversos observados en el ensayo controlado con placebo en pacientes que habían sido tratados previamente con donepezil antes de comenzar el tratamiento con clorhidrato de Memantina. Los eventos se clasifican por sistema corporal y se enumeran utilizando las siguientes definiciones: *frecuentes*: eventos que ocurren en una o más ocasiones en, al menos, 1/100 pacientes; *infrecuentes*: eventos que ocurren en menos de 1/100 pacientes, pero en, al menos, 1/1000. Estos eventos adversos no están necesariamente relacionados con el tratamiento con clorhidrato de Memantina y, en la mayoría de los casos, se observaron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con placebo en los estudios controlados.

Sistema nervioso autónomo: *Infrecuentes*: aumento de la sudoración, sequedad bucal.

Organismo en general: *Frecuentes*: astenia, fatiga, edema, dolor de piernas, malestar, sepsis, síncope. *Infrecuentes*: absceso, reacción alérgica, dolor de pecho precordial, ahogo, condición agravada, aumento de la tasa de sedimentación eritrocítica (ESR), eritema, hemia no especificada, sofocos, hipotermia, infección, infección fúngica, infección viral, moniliasis, edema periférico, palidez, rigor, muerte súbita.

Sistema cardiovascular: *Frecuentes*: angina de pecho, bradicardia, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca izquierda, soplo cardíaco, edema dependiente. *Infrecuentes*: aneurisma, arritmia, paro cardíaco, embolia pulmonar, fibrilación auricular, bloqueo cardíaco, trastornos cardíacos, hipertensión agravada, hipotensión, hipotensión postural, infarto de miocardio, palpitaciones, fiebilitis, edema pulmonar, taquicardia, tromboflebitis, tromboflebitis profunda, trastornos vasculares.

Sistema nervioso periférico y central: *Frecuentes*: afasia, ataxia, trastornos cerebrovasculares, hipoquinesia, ataque isquémico transitorio, vértigo. *Infrecuentes*: ausencias, hemorragia cerebral, coma, convulsiones, coordinación anormal, trastorno extrapiramidal, hemiparesia, hemiplejía, hiperquinesia, hipertonía, hipoestesia, contracciones musculares involuntarias, neuralgia, neuropatía, parálisis, parestesia, ptosis, trastornos del habla, setupor, temblores.

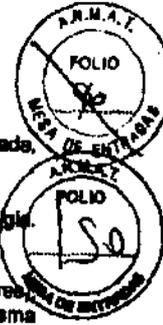
Sistema gastrointestinal: *Frecuentes*: dolor abdominal, dispepsia, incontinencia fecal, hemorroides y trastornos dentales. *Infrecuentes*: diverticulitis, dislagia, úlcera esofágica, esofagitis, flatulencias, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, trastornos gastrointestinales no especificados, hemorragia gastrointestinal, gingivitis, hemorragia rectal, melena, mucositis no especificada, esofagitis, alteraciones de la saliva, aumento de la salivación, estomatitis ulcerativa, dolor de muelas, caries.

Trastornos hematológicos y linfáticos: *Frecuentes*: púrpura. *Infrecuentes*: epistaxis, hematoma, leucocitosis, leucopenia, policitemia.

Trastornos metabólicos y nutricionales: *Frecuentes*: hiperglucemia, hipernatremia, hipocalcemia, fosfatas alcalinas elevadas, disminución del peso. *Infrecuentes*: bilirrubinemia, nivel elevado de nitrógeno ureico en sangre, deshidratación, diabetes mellitus, diabetes mellitus agravada, gamma GT elevada, gta, enzimas hepáticas elevadas, función hepática anormal, hipercolesterolemia.

Fern. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado



6046

hipercalcemia, hiperuricemia, hiponatremia, nitrógeno no proteico elevado, poliúpsia, AST elevada, ALT elevada, sed.

Sistema musculoesquelético: *Frecuentes:* artritis, artrosis, debilidad muscular, mialgia. *Infrecuentes:* artritis agravada, artritis reumatoide, bursitis, dolores óseos.

Neoplasmas: *Infrecuentes:* carcinoma de células basales, neoplasma benigno de mama (mujeres), neoplasma maligno de mama (mujeres), carcinoma, neoplasma no especificado, neoplasma maligno de piel.

Trastornos psiquiátricos: *Frecuentes:* reacción agresiva, anorexia, apatía, trastornos cognitivos, alucinosis, nerviosismo. *Infrecuentes:* amnesia, aumento del apetito, déficit de la concentración, llanto anormal, delirio, despersonalización, labilidad emocional, libido elevada, neurosis, reacciones paranoides, paroniria, trastornos de personalidad, psicosis, trastornos del sueño, intento de suicidio, pensamiento anormal.

Trastornos reproductivos.
En mujeres: *Infrecuentes:* hemorragia vaginal, moniliasis.
En hombres: *Frecuentes:* moniliasis.

Sistema respiratorio: *Frecuentes:* dispenia, faringitis, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, rinitis. *Infrecuentes:* apnea, asma, broncoespasmo, hemopteis, trastornos respiratorios, sinusitis.

Piel y anexos: *Frecuentes:* erupciones ampulosas, herpes zóster, trastornos cutáneos, úlceras cutáneas. *Infrecuentes:* alopecia, celulitis, dermatitis, eczema, prurito, erupción eritematosa, seborrea, sequedad en la piel, reacción cutánea localizada, urticaria.

Sentidos especiales: *Frecuentes:* cataratas, conjuntivitis, anomalías oculares, degeneración de la mácula lútea, visión anormal. *Infrecuentes:* blefaritis, visión borrosa, hemorragia conjuntival, opacidad de la córnea, reducción de la agudeza visual, diplopía, dolor de ojos, trastornos del oído no especificados, infección ocular, dolor ocular, glaucoma, reducción de la audición, lacrimación anormal, miopía, xerofalmia, desprendimiento de retina, trastornos de la retina, hemorragia de la retina, tinitus.

Sistema urinario: *Frecuentes:* cistitis, disuria. *Infrecuentes:* hematuria, trastornos urinarios, poliuria, pluria, función renal anormal, retención urinaria.

Trastornos vasculares: *Infrecuentes:* trombosis/tromboembolismo venoso.

REACCIONES ADVERSAS AL MEDICAMENTO POSTERIORES A LA COMERCIALIZACIÓN

Los siguientes eventos adversos de potencial importancia, para los que no existen datos adecuados a fin de determinar su relación causal con el tratamiento con memantina, se han indicado como temporalmente asociados al tratamiento con memantina y no están descritos en ninguna otra parte de los prospectos: acné, bloqueo auriculoventricular, fracturas óseas, síndrome del túnel carpiano, infarto cerebral, colestasis, claudicación, colitis, nivel reducido de conciencia (incluidas pérdida de conciencia y coma), discinesia, encefalopatía, gastritis, convulsiones de tipo gran mal, insuficiencia hepática, hepatitis (incluidas ALT y AST elevadas), hiperlipidemia, hipoglicemia, ileo, impotencia, elevación del tiempo de protrombina (INR), hemorragia intracranial, letargo, mioclonos, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis aguda, neumonía por aspiración, insuficiencia renal aguda, otitis media, intervalo QT prolongado, reacciones psicóticas, inquietud, sepsis, síndrome de Stevens-Johnson, taquicardia supraventricular, discinesia tardía, trombocitopenia.

Se ha asociado a la enfermedad de Alzheimer con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia posterior a la comercialización, se han informado estos eventos en pacientes bajo tratamiento con clorhidrato de memantina.

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 diplopía 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, aturdimiento e incoordinación.

Farm. Amnerts Gati
APOTEX S.A.
Directora Técnica

Leonardo Fulione
APOTEX S.A.
Apoderado

6046



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.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6645 / 4-658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

Presentación:

RECORINE® 10 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Envases conteniendo 100 comprimidos para Uso Hospitalario Exclusivamente

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

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive - Toronto - Ontario - Canadá

Venta bajo receta

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de la revisión:

Farm. Amneris Gatti
APOTEX S.A.
Directora Técnica

Leonardo Fullone
APOTEX S.A.
Apoderado



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-004111-12-5

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 6046, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por APOTEX S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: RECORINE

Nombre/s genérico/s: MEMANTINA CLORHIDRATO

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

§ Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, TORONTO, ONTARIO, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

↙ Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



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

Nombre Comercial: RECORINE

Clasificación ATC: N06DX01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LOS TRASTORNOS COGNITIVOS EN PACIENTES CON DEMENCIA TIPO ALZHEIMER DE ESTADIO MODERADO A 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 2 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.986 mg, CROSCARMELOSA SODICA 1 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 160 mg, POLIETILENGLICOL 8000 1.971 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 2.96 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 57 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA TIPO LF 0.986 mg.

5.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 18 meses

M



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

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE DESDE: 15°C. HASTA: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
CANADA.

País donde se acredita el consumo del producto, integrante del Anexo I del
Decreto 150/92: CANADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

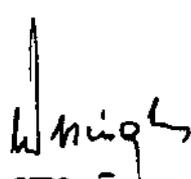
Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, TORONTO,
ONTARIO, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA
4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a APOTEX S.A. el Certificado N° **F 56892**, en la Ciudad
de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **15 OCT 2012** de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en
el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6046


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