

## DISPOSICIÓN N° 10978



BUENOS AIRES, 06 DE OCTUBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000381-15-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

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

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

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

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

## DISPOSICIÓN N° 10978



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

## DISPOSICIÓN N° 10978



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial MIRDUAL CAP 14/10 - MIRDUAL 28/10 - MIRDUAL CAP 28/10 - MIRDUAL 14/10 y nombre/s genérico/s DONEPEZILO CLORHIDRATO - MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA, la que será elaborada según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 06/09/2016 09:32:32, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 06/09/2016 09:32:32, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 06/09/2016 09:32:32, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 06/09/2016 09:32:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 30/10/2015 12:02:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF - 30/10/2015 12:02:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 06/09/2016 09:32:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION06.PDF / 0 - 06/09/2016 09:32:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 06/09/2016 09:32:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION06.PDF / 0 - 06/09/2016 09:32:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE

## DISPOSICIÓN N° 10978



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

SECUNDARIO\_VERSION07.PDF / 0 - 06/09/2016 09:32:32, PROYECTO DE  
RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION08.PDF / 0 - 06/09/2016 09:32:32 .

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

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad  
medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular  
deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la  
elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación  
técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control  
correspondiente.

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000381-15-2

## DISPOSICIÓN N° 10978



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

firma  
Digital

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1  
Host: 127.0.0.1:8080



BALIARDA S.A.

anmat

VILLALBA Daniel Oscar

DU 16996898

Co Director Técnico

Baliarda S.A.

30521092501

anmat

FERREYRA Margarita Estela

DU 14950259

Apoderada

Ballarda SA

30521092501

Proyecto

Información para el paciente

MIRDUAL 14/10 - 28/10

MEMANTINE CLORHIDRATO 14 / 28 mg

DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

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

#### ¿Que contiene MIRDUAL?

Contiene dos sustancias:

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

- *Donepecilo*, perteneciente a la familia de los inhibidores de la colinesterasa. Eleva los niveles del neurotransmisor acetilcolina, una sustancia que naturalmente se produce en el cerebro, y que influye funciones cerebrales como la memoria, la atención, y el razonamiento, y habilidades relacionadas con el lenguaje, la interacción social y el desempeño cotidiano.

#### ¿En qué pacientes está indicado el uso de MIRDUAL?

MIRDUAL está indicado para el tratamiento de demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo en pacientes con tratamiento ya establecido con memantine y donepecilo.

#### ¿En qué casos no debo tomar MIRDUAL?

No debe tomarlo si usted:

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

- Padece insuficiencia hepática severa.

- Está amamantando.

Tiene menos de 18 años.

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

Sí, usted debe informarle si:



- Padece convulsiones.
- Tuvo o tiene dificultad para orinar o infecciones repetidas de las vías urinarias.
- Padece problemas hepáticos.
- Posee antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.
- Padece alguna enfermedad cardíaca.
- Va a ser sometido a alguna cirugía o práctica médica que requiera el uso de anestesia.
- Tiene o ha tenido úlcera péptica o problemas gástricos.

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

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

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

Sí, debe informarle, ya que el uso de MIRDUAL no está recomendado durante la lactancia.

**¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?**

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como: antagonistas de NMDA (como amantadina, ketamina, dextrometorfano), alcalinizantes urinarios (como bicarbonato de sodio), ketoconazol, quinidina, itraconazol, eritromicina, fluoxetina, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina, fenobarbital, anticolinérgicos (como bromuro de ipratropio, tiotropio), agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa (como succinilcolina, betanecol).

**¿Qué dosis debo tomar de MIRDUAL y por cuánto tiempo?**

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

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

MIRDUAL no constituye un tratamiento de inicio de la enfermedad de Alzheimer. Debe administrarse por la noche en pacientes que ya reciben la dosis diaria de donepecilo 10 mg y una dosis terapéutica de memantine en liberación inmediata o en liberación prolongada. La elección de la combinación a dosis fijas de ambos principios activos dependerá de la dosis de memantine que usted ya está recibiendo según el siguiente esquema:

Si recibe:	Debe tomar:
Memantine clorhidrato 10 mg en liberación inmediata o 14 mg en liberación prolongada	1 comprimido recubierto de liberación prolongada de MIRDUAL 14/10
Memantine clorhidrato 20 mg en liberación inmediata o 28 mg en liberación prolongada	1 comprimido recubierto de liberación prolongada de MIRDUAL 28/10

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





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

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

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

**¿Cómo debo tomar MIRDUAL?**

MIRDUAL puede tomarse cerca o lejos de las comidas.

Los comprimidos recubiertos de liberación prolongada deben ingerirse enteros, sin masticar, partir ni triturar.

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

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

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

Si usted olvidó tomar una dosis, tome la siguiente dosis según lo programado. No ingiera más de una dosis al día. Si usted olvidó tomar la dosis durante varios días, no ingiera la dosis programada hasta no haber consultado con su médico.

**¿Qué debo hacer si tomo una dosis mayor a la indicada por mi médico?**

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

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

**¿Puedo conducir, operar maquinarias pesadas o realizar tareas peligrosas durante el tratamiento con MIRDUAL?**

Evite conducir y operar maquinarias o realizar tareas peligrosas hasta que conozca cómo le afecta MIRDUAL.

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

Como todos los medicamentos, MIRDUAL puede causar efectos indeseables en algunos pacientes.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con la combinación de memantina y donepecilo incluyen: vértigo, cefalea, diarrea y mareos, anorexia, vómitos, náuseas, insomnio, calambres musculares, fatiga y equimosis.

Con menor incidencia se ha observado: somnolencia, reacción agresiva, ansiedad, depresión, nerviosismo, hostilidad, alucinaciones, confusión, desorden de personalidad, labilidad emocional, hipertensión, hipotensión, constipación, dolor abdominal, disminución del peso, dolor de localización diversa, fiebre, eczema, incontinencia urinaria, síndrome gripal, deshidratación, hiperlipemia, pancreatitis, insuficiencia renal aguda, rash, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, ideación suicida, agranulocitosis, síncope,



hemorragia, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatitis, artritis, leucopenia (incluyendo neutropenia), pancitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

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

**¿Cómo debo conservar MIRDUAL?**

Debe conservarse a una temperatura entre 15°C y 30° C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad

No utilice el producto después de su fecha de vencimiento.

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

**INFORMACIÓN ADICIONAL**

**Composición:**

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de MIRDUAL 14/10 contiene:

Memantine clorhidrato 14,00 mg

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 133,38 mg, dióxido de silicio coloidal 2,72 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 228,00 mg, estearato de magnesio 1,90 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 34,13 mg, etilcelulosa 13,44 mg, trietilcitrate 1,34 mg, talco 26,89 mg, dióxido de titanio 13,45 mg, polietilenglicol 6000 17,07 mg, propilenglicol 17,36 mg, povidona 7,23 mg, laca azul brillante al 29,76% 0,10 mg, laca amarillo quinolina al 18,63% 3,48 mg, laca amarillo oca al 40,20% 0,51 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de MIRDUAL 28/10 contiene:

Memantine clorhidrato 28,00 mg

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 133,38 mg, dióxido de silicio coloidal 2,72 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 228,00 mg, estearato de magnesio 1,90 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 34,54 mg, etilcelulosa 13,78 mg, trietilcitrate 1,38 mg, talco 27,56 mg, dióxido de titanio 13,78 mg, polietilenglicol 6000 17,27 mg, propilenglicol 17,57 mg, povidona 7,31 mg, laca azul brillante al 29,76% 1,77 mg, laca amarillo quinolina al 18,63% 3,56 mg.

**Contenido del envase:**

Envases con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

MIRDUAL 14/10: Comprimidos oblongos color verde claro.

MIRDUAL 28/10: Comprimidos oblongos color verde oscuro.

*Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de MIRDUAL en la página web de Baliarda: [www.baliarda.com.ar](http://www.baliarda.com.ar)*



BALIARDA S.A.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.



FERREYRA Margarita Estela  
DU 14950259  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501

VILLALBA Daniel Oscar  
DU 16996898  
Co Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30521092501

### Proyecto

### Información para el paciente

### MIRDUAL CAP 14/10 - 28/10

### MEMANTINE CLORHIDRATO 14 / 28 mg

### DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg

Cápsulas de liberación prolongada

Industria Argentina

Expendio bajo receta

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

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

#### ¿Que contiene MIRDUAL CAP?

Contiene dos sustancias:

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

- *Donepecilo*, perteneciente a la familia de los inhibidores de la colinesterasa. Eleva los niveles del neurotransmisor acetilcolina, una sustancia que naturalmente se produce en el cerebro, y que influye funciones cerebrales como la memoria, la atención, y el razonamiento, y habilidades relacionadas con el lenguaje, la interacción social y el desempeño cotidiano.

#### ¿En qué pacientes está indicado el uso de MIRDUAL CAP?

MIRDUAL está indicado para el tratamiento de demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo en pacientes con tratamiento ya establecido con memantine y donepecilo.

#### ¿En qué casos no debo tomar MIRDUAL CAP?

No debe tomarlo si usted:

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

- Padece insuficiencia hepática severa.

- Está amamantando.

Tiene menos de 18 años.

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

Sí, usted debe informarle si:



- Padece convulsiones.
- Tuvo o tiene dificultad para orinar o infecciones repetidas de las vías urinarias.
- Padece problemas hepáticos.
- Posee antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.
- Padece alguna enfermedad cardíaca.
- Va a ser sometido a alguna cirugía o práctica médica que requiera el uso de anestesia.
- Tiene o ha tenido úlcera péptica o problemas gástricos.

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

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

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

Sí, debe informarle, ya que el uso de MIRDUAL CAP no está recomendado durante la lactancia.

**¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?**

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como: antagonistas de NMDA (como amantadina, ketamina, dextrometorfano), alcalinizantes urinarios (como bicarbonato de sodio), ketoconazol, quinidina, itraconazol, eritromicina, fluoxetina, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina, fenobarbital, anticolinérgicos (como bromuro de ipratropio, tiotropio), agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa (como succinilcolina, betanecol).

**¿Qué dosis debo tomar de MIRDUAL CAP y por cuánto tiempo?**

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

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

MIRDUAL CAP no constituye un tratamiento de inicio de la enfermedad de Alzheimer. Debe administrarse por la noche en pacientes que ya reciben la dosis diaria de donepecilo 10 mg y una dosis terapéutica de memantine en liberación inmediata o en liberación prolongada. La elección de la combinación a dosis fijas de ambos principios activos dependerá de la dosis de memantine que usted ya está recibiendo según el siguiente esquema:

Si recibe:	Debe tomar:
Memantine clorhidrato 10 mg en liberación inmediata o 14 mg en liberación prolongada	1 cápsula de liberación prolongada de MIRDUAL CAP 14/10
Memantine clorhidrato 20 mg en liberación inmediata o 28 mg en liberación prolongada	1 cápsula de liberación prolongada MIRDUAL CAP 28/10

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



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

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

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

**¿Cómo debo tomar MIRDUAL CAP?**

MIRDUAL CAP puede tomarse cerca o lejos de las comidas.

Las cápsulas pueden administrarse enteras o pueden abrirse y espolvorear el contenido sobre puré de manzana e ingerir el contenido total de la cápsula, la dosis no debe ser dividida.

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

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

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

Si usted olvidó tomar una dosis, tome la siguiente dosis según lo programado. No ingiera más de una dosis al día. Si usted olvidó tomar la dosis durante varios días, no ingiera la dosis programada hasta no haber consultado con su médico.

**¿Qué debo hacer si tomo una dosis mayor a la indicada por mi médico?**

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

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

**¿Puedo conducir, operar maquinarias pesadas o realizar tareas peligrosas durante el tratamiento con MIRDUAL CAP?**

Evite conducir y operar maquinarias o realizar tareas peligrosas hasta que conozca cómo le afecta MIRDUAL CAP.

**¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con MIRDUAL CAP?**

Como todos los medicamentos, MIRDUAL CAP puede causar efectos indeseables en algunos pacientes.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con la combinación de memantine y donepecilo incluyen: vértigo, cefalea, diarrea y mareos, anorexia, vómitos, náuseas, insomnio, calambres musculares, fatiga y equimosis.

Con menor incidencia se ha observado: somnolencia, reacción agresiva, ansiedad, depresión, nerviosismo, hostilidad, alucinaciones, confusión, desorden de personalidad, labilidad emocional, hipertensión, hipotensión, constipación, dolor abdominal, disminución del peso, dolor de localización diversa, fiebre, eczema, incontinencia urinaria, síndrome gripal, deshidratación, hiperlipemia, pancreatitis, insuficiencia renal aguda, rash, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, ideación suicida, agranulocitosis, síncope,



BALIARDA S.A.

hemorragia, insuficiencia cardiaca congestiva, hepatitis, artritis, leucopenia (incluyendo neutropenia), pancitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

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

#### ¿Cómo debo conservar MIRDUAL CAP?

Debe conservarse a una temperatura entre 15°C y 30° C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice el producto después de su fecha de vencimiento.

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

#### INFORMACIÓN ADICIONAL

##### Composición:

Cada cápsula de liberación prolongada de MIRDUAL CAP 14/10 contiene:

Memantine clorhidrato 14,00 mg

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Excipientes: pellets de azúcar 85,13 mg, povidona 14,00 mg, etilcelulosa N20 8,91 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 3,82 mg, trietilcitrate 1,41 mg, dióxido de silicio coloidal 0,50 mg, Cellactose 80 36,50 mg, almidón pregelatinizado 2,50 mg, estearato de magnesio 0,50 mg.

Cada cápsula de liberación prolongada de MIRDUAL CAP 28/10 contiene:

Memantine clorhidrato 28,00 mg

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Excipientes: pellets de azúcar 170,26 mg, povidona 28,00 mg, etilcelulosa N20 17,82 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 7,64 mg, trietilcitrate 2,82 mg, dióxido de silicio coloidal 0,50 mg, Cellactose 80 36,50 mg, almidón pregelatinizado 2,50 mg, estearato de magnesio 0,50 mg.

##### Contenido del envase:

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

Cápsulas color blanco.

*Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de MIRDUAL CAP en la página web de Baliarda: [www.baliarda.com.ar](http://www.baliarda.com.ar)*

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.



BALIARDA S.A.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113





FERREYRA Margarita Estela  
DU 14950259  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501



VILLALBA Daniel Oscar  
DU 16996898  
Co Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30521092501



BALIARDA S.A.

**MIRDUAL 14/10 - 28/10**

**MEMANTINE CLORHIDRATO 14 / 28 mg**

**DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg**

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Industria Argentina

Venta bajo receta

**FÓRMULA:**

**- MIRDUAL 14/10:**

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Memantine clorhidrato 14,00 mg

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 133,38 mg, dióxido de silicio coloidal 2,72 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 228,00 mg, estearato de magnesio 1,90 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 1534,13 mg, etilcelulosa 13,44 mg, trietilcitrate 1,34 mg, talco 26,89 mg, dióxido de titanio 13,45 mg, polietilenglicol 6000 17,07 mg, propilenglicol 17,36 mg, povidona 7,23 mg, laca azul brillante al 29,76% 0,10 mg, laca amarillo quinolina al 18,63% 3,48 mg, laca amarillo ocase al 40,20% 0,51 mg.

**- MIRDUAL 28/10:**

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Memantine clorhidrato 28,00 mg

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 133,38 mg, dióxido de silicio coloidal 2,72 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 228,00 mg, estearato de magnesio 1,90 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 1534,54 mg, etilcelulosa 13,78 mg, trietilcitrate 1,38 mg, talco 27,56 mg, dióxido de titanio 13,78 mg, polietilenglicol 6000 17,27 mg, propilenglicol 17,57 mg, povidona 7,31 mg, laca azul brillante al 29,76% 1,77 mg, laca amarillo quinolina al 18,63% 3,56 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Neuroprotector. Antidemencial (Cód. ATC: N06DX - N06DA)

**INDICACIONES:**

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo. En pacientes con tratamiento ya establecido con memantine y donepecilo.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**- Memantine:**

La constante activación de los receptores N-metil-D aspartato (NMDA) del sistema nervioso central por el aminoácido excitatorio glutamato ha sido asociada a contribuir a la sintomatología de la enfermedad de



Alzheimer. Memantine clorhidrato es un antagonista no competitivo y de afinidad moderada de los receptores NMDA. Previene los efectos de los niveles tóxicos de glutamato, elevados patológicamente, que pueden ocasionar disfunción neuronal.

*- Donepecilo clorhidrato:*

Las actuales teorías sobre la patogénesis de los signos y síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer atribuyen algunos de ellos a una deficiencia de la neurotransmisión colinérgica. El clorhidrato de donepecilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. A través de la inhibición de esta enzima refuerza las funciones colinérgicas en el SNC.

**FARMACOCINÉTICA:**

*- Memantine clorhidrato:*

Se absorbe bien tras la administración oral y tiene una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéuticas. Se excreta principalmente inalterada en la orina y tiene una vida media de eliminación terminal de unos 60-80 horas. En un estudio que comparó la dosis de 28 mg de memantine clorhidrato de liberación prolongada una vez al día con 10 mg de liberación inmediata dos veces al día, los valores de  $C_{max}$  y  $ABC_{0-24}$  fueron 48% y 33%, respectivamente.

*Absorción:* tras la administración de múltiples dosis de memantine clorhidrato de liberación prolongada, las  $C_{max}$  se producen alrededor de 9-12 horas después de la toma. La administración simultánea con los alimentos no influye sobre la absorción. Sin embargo, las  $C_{max}$  se alcanzan alrededor de 18 horas después de la administración con los alimentos frente a 25 horas aproximadamente después de la administración lejos de las comidas.

*Distribución:* el volumen medio de distribución de memantine es 9,11 L/kg y la tasa de unión a proteínas plasmáticas es baja (45%).

*Metabolismo:* memantine clorhidrato sufre metabolismo hepático parcial. El sistema enzimático CYP450 microsomal hepático no juega un papel significativo en el metabolismo de la droga.

*Eliminación:* la droga tiene una vida media de eliminación terminal de unas 60-80 horas. Alrededor del 48% del fármaco administrado se excreta sin cambios en la orina; el resto se convierte principalmente a tres metabolitos polares que poseen una mínima actividad antagonista del receptor NMDA: El conjugado N-glucurónico, memantine 6-hidroxi, y memantine 1-nitroso-desaminado. Un total de 74% de la dosis administrada se excreta como la suma del fármaco original y el conjugado N-glucurónico. El clearance renal implica secreción tubular activa moderada por reabsorción tubular dependiente del pH.

*Poblaciones especiales:*

*Insuficiencia renal:* luego de la administración de una dosis única de 20 mg, el  $ABC_{0-\infty}$  incrementó un 4 %, 60 % y 115 % en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. La vida media de eliminación terminal incrementó un 18 %, 41 % y 95 % en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con



voluntarios sanos.

*Insuficiencia hepática:* luego de la administración de una dosis única de 20 mg, no hubo cambios en la exposición a memantine clorhidrato (basados en ABC y  $C_{max}$ ) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) en comparación con voluntarios sanos. Sin embargo, la vida media de eliminación terminal incrementó un 16 % en pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con voluntarios sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de memantine clorhidrato en pacientes con insuficiencia hepática severa.

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

*- Donepecilo clorhidrato:*

*Absorción:* el clorhidrato de donepecilo es bien absorbido, siendo la biodisponibilidad oral relativa del 100 %. Tras la administración oral de clorhidrato de donepecilo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las 3 a 4 horas de la toma. La farmacocinética es lineal en el rango de 1 – 10 mg administrados a razón de una toma diaria. El estado estacionario se logra luego de aproximadamente 2-3 semanas desde el inicio del tratamiento. Una vez alcanzado este, se observan ínfimas variaciones en las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de donepecilo y en consecuencia en su actividad farmacodinámica a lo largo del día.

La administración simultánea con los alimentos o el momento de administración de la dosis (mañana o tarde) no influyen sobre la tasa o la extensión de la absorción de clorhidrato de donepecilo.

*Distribución:* el volumen de distribución en el estado estacionario es de 12 – 16 l/kg. El clorhidrato de donepecilo se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas (principalmente a la albúmina y glucoproteína alfa-1-ácido).

*Metabolismo / Excreción:* el clorhidrato de donepecilo se excreta en la orina intacto y bajo la forma de múltiples metabolitos resultantes de la biotransformación hepática a través del sistema citocromo P450 2D6 y 3A4 y posterior glucuronización. Dos de los cuatro metabolitos principales son activos. Después de la administración de clorhidrato de donepecilo marcado con  $C^{14}$ , la radioactividad plasmática - expresada como porcentaje de la dosis administrada - se recuperó en plasma como clorhidrato de donepecilo intacto (53 %) y 6-O-desmetil donepecilo (11 %), con similar actividad que el donepecilo clorhidrato. Aproximadamente el 57 % de la radioactividad total administrada se recuperó en la orina y el 15% se recuperó en materia fecal en un período de 10 días, sugiriendo biotransformación y excreción urinaria como las rutas primarias de eliminación. Las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de donepecilo declinan con una vida media aproximada de 70 hs. De la radioactividad recuperada en orina, 17 % correspondió a clorhidrato de donepecilo.

No hay evidencia que sugiera circulación enterohepática del clorhidrato de donepecilo y/o de cualquiera de sus metabolitos.

*Poblaciones especiales:*



BALIARDA S.A.

*Edad:* las concentraciones plasmáticas medias de clorhidrato de donepecilo, en pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer, son comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos.

*Enfermedad renal:* la enfermedad renal moderada a severa ( $\text{ClCr} < 18 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) no afecta el clearance renal de donepecilo clorhidrato, por lo que no resulta necesario ajustar la dosis.

*Enfermedad hepática:* luego de una dosis única, el clearance de clorhidrato de donepecilo disminuyó en un 20 % en pacientes con cirrosis alcohólica estable.

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

MIRDUAL no constituye un tratamiento de inicio de la enfermedad de Alzheimer. Debe administrarse por la noche en pacientes que ya reciben la dosis diaria de donepecilo 10 mg y una dosis terapéutica de memantine en liberación inmediata o en liberación prolongada. La elección de la combinación a dosis fijas de ambos principios activos dependerá de la dosis de memantine que recibe el paciente según el siguiente esquema:

Si recibe:	Debe tomar:
Memantine clorhidrato 10 mg en liberación inmediata o 14 mg en liberación prolongada	1 comprimido recubierto de liberación prolongada de MIRDUAL 14/10
Memantine clorhidrato 20 mg en liberación inmediata o 28 mg en liberación prolongada	1 comprimido recubierto de liberación prolongada de MIRDUAL 28/10

En el caso de olvido de una toma de MIRDUAL, se debe administrar la siguiente dosis según la posología prevista, sin duplicar la misma.

El tratamiento debe ser 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 o NINDS-ADRDA).

#### *Situaciones posológicas particulares:*

*Insuficiencia renal:* no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis diaria recomendada de memantine es de 10 mg/día.

Los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina= 5-29 ml/min) estabilizados con memantine clorhidrato (un comprimido de liberación inmediata de 10 mg dos veces al día ó un comprimido de liberación prolongada de 28 mg una vez al día) y donepecilo clorhidrato 10 mg, pueden iniciar el tratamiento con MIRDUAL 14/10 una vez al día.

#### **Modo de administración:**

MIRDUAL puede tomarse cerca o lejos de las comidas.

Los comprimidos recubiertos de liberación prolongada deben ingerirse enteros, sin masticar, partir ni triturar.



**CONTRAINDICACIONES:**

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos, a los derivados de la piperidina o a cualquiera de los componentes del producto. Insuficiencia hepática severa. Lactancia.

**ADVERTENCIAS:**

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer.

*Anestesia:* el clorhidrato de donepecilo, a través de su actividad anticolinesterásica, podría exagerar la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

*Sistema cardiovascular:* debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia o bloqueo cardíaco). La posibilidad de estos efectos debe tenerse en cuenta especialmente en el caso de pacientes con enfermedad del nódulo sinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o aurículo-ventricular. Se han registrado casos de síncope en asociación con el uso de clorhidrato de donepecilo.

*Sistema gastrointestinal:* a través de su acción primaria, los inhibidores de la colinesterasa pueden incrementar la secreción ácida gástrica debido a una mayor actividad colinérgica. Por lo tanto, durante el tratamiento con clorhidrato de donepecilo será necesario un control especial de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras gástricas (pacientes con antecedentes de úlcera o que reciben tratamientos concomitantes con antiinflamatorios no esteroideos). Los estudios clínicos con clorhidrato de donepecilo no mostraron un incremento, en relación con el placebo, en la incidencia de úlcera péptica, o de hemorragia gastrointestinal.

Como una consecuencia predecible de las propiedades farmacológicas de donepecilo clorhidrato, al igual que con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, pueden presentarse diarrea, náuseas y vómitos. En la mayoría de los casos estos efectos adversos han sido leves y transitorios (1 a 3 semanas de duración) y desaparecieron en el transcurso del tratamiento.

*Sistema genitourinario:* como todos los fármacos colinomiméticos, el clorhidrato de donepecilo puede causar obstrucción de la salida de la vejiga. Todos aquellos factores que incrementen el pH urinario (por ej. modificaciones radicales del régimen alimentario, ingesta importante de alcalinizantes, acidosis tubular renal, infección severa de las vías urinarias debida a género Proteus) pueden disminuir la eliminación urinaria de memantine e incrementar sus niveles plasmáticos.

*Sistema nervioso:* se cree que los agentes colinomiméticos, incluyendo donepecilo clorhidrato, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas.

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



*Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria:* dado que este producto puede alterar la velocidad de reacción en pacientes que conducen vehículos u operan maquinarias y que la enfermedad de Alzheimer *per se* conduce a un deterioro de tales aptitudes, se recomienda precaución en pacientes que operan maquinarias peligrosas o conducen automóviles.

**PRECAUCIONES:**

*Insuficiencia hepática:* no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se recomienda el empleo del producto en pacientes con insuficiencia hepática severa (Véase CONTRAINDICACIONES).

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

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

*Embarazo:* no habiendo estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, el producto debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos.

*Lactancia:* se desconoce si memantine y donepecilo se excretan en la leche materna. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche humana, se desaconseja su empleo en madres que amamantan.

*Uso en pacientes adultos:* los estudios clínicos de clorhidrato de donepecilo no revelaron una diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos entre pacientes mayores o menores de 65 años.

*Uso en pediatría:* no se dispone de estudios adecuados y bien controlados que demuestren la inocuidad y eficacia de clorhidrato de donepecilo, en enfermedad alguna, en menores de 18 años.

**Interacciones medicamentosas:**

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

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

*Efectos de otras drogas sobre el metabolismo del clorhidrato de donepecilo:* el ketoconazol y la quinidina, inhibidores de las isoenzimas CYP450, 3A4 y 2D6, respectivamente inhiben el metabolismo del donepecilo in vitro. El significado clínico de esta inhibición se desconoce. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de donepecilo en un 36 % aproximadamente. Estos y otros inhibidores de la CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de la CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de donepecilo. Los inductores de las isoenzimas CYP 3A4 y 2D6



(por ej. fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían incrementar el índice de eliminación de clorhidrato de donepecilo. La administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta el metabolismo del clorhidrato de donepecilo.

Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, la asociación de donepecilo y los fármacos antes citados debe ser realizada con precaución.

*Uso del donepecilo clorhidrato con agentes anticolinérgicos:* debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa poseen el potencial de interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos.

*Uso del donepecilo clorhidrato 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.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

##### *- Memantine clorhidrato:*

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

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

Con incidencia superior al 2% e igual o superior a placebo se han reportado:

*Neurológicas:* somnolencia.

*Psiquiátricas:* reacción agresiva, ansiedad, depresión.

*Cardiovasculares:* hipertensión, hipotensión.

*Gastrointestinales:* constipación, vómitos, dolor abdominal.

*Metabólicas y Nutricionales:* disminución del peso.

*Musculo-esqueléticas:* dolor de espalda.

*Urinarias:* incontinencia urinaria.

*Otras:* síndrome gripal.

*Reportes post-comercialización:* desde la introducción de memantine en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): pancreatitis, insuficiencia renal aguda, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, ideación suicida, agranulocitosis, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatitis, leucopenia (incluyendo neutropenia), pancitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

##### *- Donepecilo clorhidrato:*



Con una frecuencia  $\geq 5\%$ , dos veces la frecuencia observada con placebo, e independientemente de la dosis, se ha reportado: diarrea, anorexia, vómitos, náuseas, insomnio, calambres musculares, fatiga y equimosis.

*Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del medicamento:* en los ensayos clínicos controlados de clorhidrato de donepecilo, la tasa de interrupción debida a reacciones adversas fue de aproximadamente 12%, frente al 7% para los pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento, fueron: anorexia (2%), náuseas (2%), diarrea (2%) e infección del tracto urinario (2%).

*Reacciones adversas registradas en los estudios clínicos controlados:* los signos y síntomas emergentes del tratamiento, registrados en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron clorhidrato de donepecilo en estudios clínicos controlados contra placebo y cuyo índice de frecuencia fue superior al de los pacientes asignados a los grupos placebo.

*Cardiovasculares:* síncope, hipertensión, hemorragia.

*Metabólicas y nutricionales:* incremento de la creatina fosfoquinasa, deshidratación, hiperlipemia.

*Músculo-esqueléticas:* artritis.

*Neurológicas:* mareos, somnolencia,

*Psiquiátricas:* insomnio, depresión, nerviosismo, hostilidad, alucinaciones, confusión, desorden de personalidad, labilidad emocional.

*Urogenitales:* Incontinencia urinaria.

*Otras:* cefalea, dolor de localización diversa, fiebre, eczema.

*Reportes post-comercialización:* además de las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos, desde la introducción de donepecilo en el mercado se han reportado los siguientes eventos adversos (que pueden no tener relación causal con la droga): dolor abdominal, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco (todos los tipos), anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis, rash.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

- *Memantine clorhidrato:*

Los signos y síntomas reportados por sobredosis con formulaciones de memantine (monodroga o combinadas con otras drogas y/o alcohol) en estudios clínicos y con productos del mercado, incluyen: agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el electrocardiograma, aumento de la presión arterial, letargo, pérdida de la conciencia, psicosis, agitación, movimientos más lentos, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. Se ha informado un caso de sobredosis en un paciente que ingirió 2,0 g de memantine en combinación con medicación hipoglucemiante, reportándose: coma, diplopía y agitación. El paciente se recuperó posteriormente.





BALIARDA S.A.

Otro caso informado, fue el de un paciente que ingirió 112 g/día de memantine liberación prolongada durante 31 días reportándose: elevación del ácido úrico sérico, elevación de la fosfatasa alcalina sérica y bajo recuento de plaquetas.

*Tratamiento:* en caso de sobredosis deberá instaurarse un tratamiento sintomático y de soporte. La eliminación de memantine puede incrementarse mediante la acidificación de la orina.

*- Donepecilo clorhidrato:*

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. Es posible que se produzca debilidad muscular progresiva que puede causar la muerte si la misma compromete los músculos respiratorios.

*Tratamiento:* suministrar medidas generales de soporte. Los anticolinérgicos terciarios, como la atropina, pueden usarse como antídoto para la sobredosis con clorhidrato de donepecilo. Se recomienda la administración intravenosa de sulfato de atropina, titulada para obtener el efecto deseado: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg i.v., 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 el glucopirrolato. No se sabe si el clorhidrato de donepecilo y/o sus metabolitos pueden extraerse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

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

**PRESENTACIÓN:**

Envases con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

MIRDUAL 14/10: Comprimidos oblongos color verde claro.

MIRDUAL 28/10: Comprimidos oblongos color verde oscuro.

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

Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado Nro.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Última revisión:*



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto

**MIRDUAL CAP 14/10 - 28/10**

**MEMANTINE CLORHIDRATO 14 / 28 mg**

**DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg**

Cápsulas de liberación prolongada

Industria Argentina

Venta bajo receta

**FÓRMULA:**

**- MIRDUAL CAP 14/10:**

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Memantine clorhidrato 14,00 mg

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Excipientes: pellets de azúcar 85,13 mg; povidona 14,00 mg; etilcelulosa N20 8,91 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 3,82 mg; trietilcitrate 1,41 mg; dióxido de silicio coloidal 0,50 mg; Cellactose 80 36,50 mg; almidón pregelatinizado 2,50 mg; estearato de magnesio 0,50 mg.

**- MIRDUAL CAP 28/10:**

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Memantine clorhidrato 28,00 mg

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Excipientes: pellets de azúcar 170,26 mg; povidona 28,00 mg; etilcelulosa N20 17,82 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 7,64 mg; trietilcitrate 2,82 mg; dióxido de silicio coloidal 0,50 mg; Cellactose 80 36,50 mg; almidón pregelatinizado 2,50 mg; estearato de magnesio 0,50 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Neuroprotector. Antidemencial (Cód. ATC: N06DX - N06DA)

**INDICACIONES:**

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo. En pacientes con tratamiento ya establecido con memantine y donepecilo.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**- Memantine:**

La constante activación de los receptores N-metil-D aspartato (NMDA) del sistema nervioso central por el aminoácido excitatorio glutamato ha sido asociada a contribuir a la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer. Memantine clorhidrato es un antagonista no competitivo y de afinidad moderada de los receptores NMDA. Previene los efectos de los niveles tóxicos de glutamato, elevados patológicamente, que pueden ocasionar disfunción neuronal.

**- Donepecilo clorhidrato:**



Las actuales teorías sobre la patogénesis de los signos y síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer atribuyen algunos de ellos a una deficiencia de la neurotransmisión colinérgica. El clorhidrato de donepecilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. A través de la inhibición de esta enzima refuerza las funciones colinérgicas en el SNC.

#### FARMACOCINÉTICA:

La combinación a dosis fija de memantine liberación prolongada y donepecilo, en cápsula, resultó bioequivalente a la coadministración por separado de memantine en comprimidos de liberación prolongada y donepecilo en comprimidos. La exposición ( $ABC$  y  $C_{máx}$ ) de memantine y donepecilo luego de la administración de la combinación a dosis fija con y sin ayuno fue similar. Asimismo, en sujetos sanos, la exposición de memantine y donepecilo luego de la administración de la combinación en cápsulas enteras o del contenido de la cápsula espolvoreado sobre compota de manzana, fue similar.

#### - Memantine clorhidrato:

Se absorbe bien tras la administración oral y tiene una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéuticas. Se excreta principalmente inalterada en la orina y tiene una vida media de eliminación terminal de unos 60-80 horas. En un estudio que comparó la dosis de 28 mg de memantine clorhidrato de liberación prolongada una vez al día con 10 mg de liberación inmediata dos veces al día, los valores de  $C_{máx}$  y  $ABC_{0-24}$  fueron 48% y 33%, respectivamente.

*Absorción:* tras la administración de múltiples dosis de memantine clorhidrato de liberación prolongada, las  $C_{máx}$  se producen alrededor de 9-12 horas después de la toma. No hay ninguna diferencia en la absorción de memantine clorhidrato entre la administración de la cápsula intacta o del contenido sobre puré de manzana. Tampoco existen diferencias en la absorción cuando el medicamento se administra con los alimentos o con el estómago vacío. Sin embargo, las  $C_{máx}$  se alcanzan alrededor de 18 horas después de la administración con los alimentos frente a 25 horas aproximadamente después de la administración lejos de las comidas.

*Distribución:* el volumen medio de distribución de memantine es 9,11 L / kg y la tasa de unión a proteínas plasmáticas es baja (45%).

*Metabolismo:* memantine clorhidrato sufre metabolismo hepático parcial. El sistema enzimático CYP450 microsomal hepático no juega un papel significativo en el metabolismo de la droga.

*Eliminación:* la droga tiene una vida media de eliminación terminal de unas 60-80 horas. Alrededor del 48% del fármaco administrado se excreta sin cambios en la orina; el resto se convierte principalmente a tres metabolitos polares que poseen una mínima actividad antagonista del receptor NMDA: el conjugado N-glucurónido, memantine 6-hidroxi, y memantine 1-nitroso-desaminado. Un total de 74% de la dosis administrada se excreta como la suma del fármaco original y el conjugado N-glucurónido. El clearance renal implica secreción tubular activa moderada por reabsorción tubular dependiente del pH.

#### *Poblaciones especiales:*

*Insuficiencia renal:* luego de la administración de una dosis única de 20 mg, el  $ABC_{0-\infty}$  incrementó un 4 %,



60 % y 115 % en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. La vida media de eliminación terminal incrementó un 18 %, 41 % y 95 % en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

*Insuficiencia hepática:* luego de la administración de una dosis única de 20 mg, no hubo cambios en la exposición a memantine clorhidrato (basados en ABC y  $C_{max}$ ) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) en comparación con voluntarios sanos. Sin embargo, la vida media de eliminación terminal incrementó un 16 % en pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con voluntarios sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de memantine clorhidrato en pacientes con insuficiencia hepática severa.

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

*- Donepecilo clorhidrato:*

*Absorción:* el clorhidrato de donepecilo es bien absorbido, siendo la biodisponibilidad oral relativa del 100 %. Tras la administración oral de clorhidrato de donepecilo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las 3 a 4 horas de la toma. La farmacocinética es lineal en el rango de 1 – 10 mg administrados a razón de una toma diaria. El estado estacionario se logra luego de aproximadamente 2-3 semanas desde el inicio del tratamiento. Una vez alcanzado este, se observan ínfimas variaciones en las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de donepecilo y en consecuencia en su actividad farmacodinámica a lo largo del día.

La administración simultánea con los alimentos o el momento de administración de la dosis (mañana o tarde) no influyen sobre la tasa o la extensión de la absorción de clorhidrato de donepecilo.

*Distribución:* el volumen de distribución en el estado estacionario es de 12 – 16 L/kg. El clorhidrato de donepecilo se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas (principalmente a la albúmina y glucoproteína alfa-1-ácido).

*Metabolismo / Excreción:* el clorhidrato de donepecilo se excreta en la orina intacto y bajo la forma de múltiples metabolitos resultantes de la biotransformación hepática a través del sistema citocromo P450 2D6 y 3A4 y posterior glucuronización. Dos de los cuatro metabolitos principales son activos. Después de la administración de clorhidrato de donepecilo marcado con  $C^{14}$ , la radioactividad plasmática - expresada como porcentaje de la dosis administrada - se recuperó en plasma como clorhidrato de donepecilo intacto (53 %) y 6-O-desmetil donepecilo (11 %), con similar actividad que el donepecilo clorhidrato. Aproximadamente el 57 % de la radioactividad total administrada se recuperó en la orina y el 15% se recuperó en materia fecal en un período de 10 días, sugiriendo biotransformación y excreción urinaria como las rutas primarias de eliminación. Las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de donepecilo declinan con una vida media aproximada de 70 hs. De la radioactividad recuperada en orina, 17 % correspondió a clorhidrato de donepecilo.



No hay evidencia que sugiera circulación enterohepática del clorhidrato de donepecilo y/o de cualquiera de sus metabolitos.

*Poblaciones especiales:*

*Edad:* las concentraciones plasmáticas medias de clorhidrato de donepecilo, en pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer, son comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos.

*Enfermedad renal:* la enfermedad renal moderada a severa ( $\text{ClCr} < 18 \text{ ml/min/} 1.73 \text{ m}^2$ ) no afecta el clearance renal de donepecilo clorhidrato, por lo que no resulta necesario ajustar la dosis.

*Enfermedad hepática:* luego de una dosis única, el clearance de clorhidrato de donepecilo disminuyó en un 20 % en pacientes con cirrosis alcohólica estable.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

MIRDUAL CAP no constituye un tratamiento de inicio de la enfermedad de Alzheimer. Debe administrarse por la noche en pacientes que ya reciben la dosis diaria de donepecilo 10 mg y una dosis terapéutica de memantine en liberación inmediata o en liberación prolongada. La elección de la combinación a dosis fijas de ambos principios activos dependerá de la dosis de memantine que recibe el paciente según el siguiente esquema:

Si recibe:	Debe tomar:
Memantine clorhidrato 10 mg en liberación inmediata o 14 mg en liberación prolongada	1 cápsula de liberación prolongada de MIRDUAL CAP 14/10
Memantine clorhidrato 20 mg en liberación inmediata o 28 mg en liberación prolongada	1 cápsula de liberación prolongada de MIRDUAL CAP 28/10

En el caso de olvido de una toma de MIRDUAL CAP, se debe administrar la siguiente dosis según la posología prevista, sin duplicar la misma.

El tratamiento debe ser 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 o NINDS-ADRDA).

*Situaciones posológicas particulares:*

*Insuficiencia renal:* no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis diaria recomendada de memantine es de 10 mg/día.

Los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina= 5-29 ml/min) estabilizados con memantine clorhidrato (un comprimido de liberación inmediata de 10 mg dos veces al día ó un comprimido de liberación prolongada de 28 mg una vez al día) y donepecilo clorhidrato 10 mg, pueden iniciar el tratamiento con MIRDUAL CAP 14/10 una vez al día.

**Modo de administración:**



MIRDUAL CAP puede tomarse cerca o lejos de las comidas.

Las cápsulas pueden administrarse enteras o pueden abrirse y espolvorear el contenido sobre puré de manzana e ingerir el contenido total de la cápsula, la dosis no debe ser dividida.

**CONTRAINDICACIONES:**

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos, a los derivados de la piperidina o a cualquiera de los componentes del producto. Insuficiencia hepática severa. Lactancia.

**ADVERTENCIAS:**

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer.

*Anestesia:* el clorhidrato de donepecilo, a través de su actividad anticolinesterásica, podría exagerar la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

*Sistema cardiovascular:* debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia o bloqueo cardíaco). La posibilidad de estos efectos debe tenerse en cuenta especialmente en el caso de pacientes con enfermedad del nódulo sinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o aurículo-ventricular. Se han registrado casos de síncope en asociación con el uso de clorhidrato de donepecilo.

*Sistema gastrointestinal:* a través de su acción primaria, los inhibidores de la colinesterasa pueden incrementar la secreción ácida gástrica debido a una mayor actividad colinérgica. Por lo tanto, durante el tratamiento con clorhidrato de donepecilo será necesario un control especial de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras gástricas (pacientes con antecedentes de úlcera o que reciben tratamientos concomitantes con antiinflamatorios no esteroideos). Los estudios clínicos con clorhidrato de donepecilo no mostraron un incremento, en relación con el placebo, en la incidencia de úlcera péptica, o de hemorragia gastrointestinal.

Como una consecuencia predecible de las propiedades farmacológicas de donepecilo clorhidrato, al igual que con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, pueden presentarse diarrea, náuseas y vómitos. En la mayoría de los casos estos efectos adversos han sido leves y transitorios (1 a 3 semanas de duración) y desaparecieron en el transcurso del tratamiento.

*Sistema genitourinario:* Como todos los fármacos colinomiméticos, el clorhidrato de donepecilo puede causar obstrucción de la salida de la vejiga. Todos aquellos factores que incrementen el pH urinario (por ej. modificaciones radicales del régimen alimentario, ingesta importante de alcalinizantes, acidosis tubular renal, infección severa de las vías urinarias debida a género Proteus) pueden disminuir la eliminación urinaria de memantine e incrementar sus niveles plasmáticos.

*Sistema nervioso:* se cree que los agentes colinomiméticos, incluyendo donepecilo clorhidrato, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas.



*Sistema respiratorio:* debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescriptos con cautela a pacientes con historia de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

*Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria:* dado que este producto puede alterar la velocidad de reacción en pacientes que conducen vehículos u operan maquinarias y que la enfermedad de Alzheimer *per se* conduce a un deterioro de tales aptitudes, se recomienda precaución en pacientes que operan maquinarias peligrosas o conducen automóviles.

#### **PRECAUCIONES:**

*Insuficiencia hepática:* No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se recomienda el empleo del producto en pacientes con insuficiencia hepática severa (Véase CONTRAINDICACIONES).

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

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

*Embarazo:* no habiendo estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, el producto debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos.

*Lactancia:* se desconoce si memantine y donepecilo se excretan en la leche materna. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche humana, se desaconseja su empleo en madres que amamantan.

*Uso en pacientes adultos:* los estudios clínicos de clorhidrato de donepecilo no revelaron una diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos entre pacientes mayores o menores de 65 años.

*Uso en pediatría:* no se dispone de estudios adecuados y bien controlados que demuestren la inocuidad y eficacia de clorhidrato de donepecilo, en enfermedad alguna, en menores de 18 años.

#### **Interacciones medicamentosas:**

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

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

*Efectos de otras drogas sobre el metabolismo de clorhidrato de donepecilo:* el ketoconazol y la quinidina, inhibidores de las isoenzimas CYP450, 3A4 y 2D6, respectivamente inhiben el metabolismo del donepecilo in vitro. El significado clínico de esta inhibición se desconoce. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de donepecilo en un 36 % aproximadamente. Estos y



otros inhibidores de la CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de la CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de donepecilo. Los inductores de las isoenzimas CYP 3A4 y 2D6 (por ej. fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían incrementar el índice de eliminación de clorhidrato de donepecilo. La administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta el metabolismo del clorhidrato de donepecilo.

Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, la asociación de donepecilo y los fármacos antes citados debe ser realizada con precaución.

*Uso de donepecilo clorhidrato con agentes anticolinérgicos:* debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa poseen el potencial de interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos.

*Uso de donepecilo clorhidrato 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.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

##### *- Memantine clorhidrato:*

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

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

Con incidencia superior al 2% e igual o superior a placebo se han reportado:

*Neurológicas:* somnolencia.

*Psiquiátricas:* reacción agresiva, ansiedad, depresión.

*Cardiovasculares:* hipertensión, hipotensión.

*Gastrointestinales:* constipación, vómitos, dolor abdominal.

*Metabólicas y Nutricionales:* disminución del peso.

*Músculo-esqueléticas:* dolor de espalda.

*Urinarias:* incontinencia urinaria.

*Otras:* síndrome gripal.

*Reportes post-comercialización:* desde la introducción de memantine en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): pancreatitis, insuficiencia renal aguda, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, ideación suicida, agranulocitosis,





insuficiencia cardiaca congestiva, hepatitis, leucopenia (incluyendo neutropenia), pancitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

*- Donepecilo clorhidrato:*

Con una frecuencia  $\geq 5\%$ , dos veces la frecuencia observada con placebo, e independientemente de la dosis, se ha reportado: diarrea, anorexia, vómitos, náuseas, insomnio, calambres musculares, fatiga y equimosis.

*Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del medicamento:* en los ensayos clínicos controlados de clorhidrato de donepecilo, la tasa de interrupción debida a reacciones adversas fue de aproximadamente 12%, frente al 7% para los pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento, fueron: anorexia (2%), náuseas (2%), diarrea (2%) e infección del tracto urinario (2%).

*Reacciones adversas registradas en los estudios clínicos controlados:* los signos y síntomas emergentes del tratamiento, registrados en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron clorhidrato de donepecilo en estudios clínicos controlados contra placebo y cuyo índice de frecuencia fue superior al de los pacientes asignados a los grupos placebo.

*Cardiovasculares:* síncope, hipertensión, hemorragia.

*Metabólicas y nutricionales:* incremento de la creatina fosfoquinasa, deshidratación, hiperlipemia.

*Músculo-esqueléticas:* artritis.

*Neurológicas:* mareos, somnolencia,

*Psiquiátricas:* insomnio, depresión, nerviosismo, hostilidad, alucinaciones, confusión, desorden de personalidad, labilidad emocional.

*Urogenitales:* incontinencia urinaria.

*Otras:* cefalea, dolor de localización diversa, fiebre, eczema.

*Reportes post-comercialización:* además de las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos, desde la introducción de donepecilo en el mercado se han reportado los siguientes eventos adversos (que pueden no tener relación causal con la droga): dolor abdominal, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco (todos los tipos), anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis, rash.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

*- Memantine clorhidrato:*

Los signos y síntomas reportados por sobredosis con formulaciones de memantine (monodroga o combinadas con otras drogas y/o alcohol) en estudios clínicos y con productos del mercado, incluyen: agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el electrocardiograma, aumento de la presión arterial, letargo, pérdida de la conciencia, psicosis, agitación, movimientos más lentos, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. Se ha informado un caso de



FERREYRA Margarita Estela  
DU 14950259

Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501



VILLALBA Daniel Oscar  
DU 16996898

Co Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30521092501



BALIARDA S.A.

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

Otro caso informado, fue el de un paciente que ingirió 112 g/día de memantine liberación prolongada durante 31 días reportándose: elevación del ácido úrico sérico, elevación de la fosfatasa alcalina sérica y bajo recuento de plaquetas.

*Tratamiento:* en caso de sobredosis deberá instaurarse un tratamiento sintomático y de soporte. La eliminación de memantine puede incrementarse mediante la acidificación de la orina.

- *Donepecilo clorhidrato:*

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. Es posible que se produzca debilidad muscular progresiva que puede causar la muerte si la misma compromete los músculos respiratorios.

*Tratamiento:* suministrar medidas generales de soporte. Los anticolinérgicos terciarios, como la atropina, pueden usarse como antídoto para la sobredosis con clorhidrato de donepecilo. Se recomienda la administración intravenosa de sulfato de atropina, titulada para obtener el efecto deseado: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg i.v., 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 el glucopirrolato. No se sabe si el clorhidrato de donepecilo y/o sus metabolitos pueden extraerse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

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

#### PRESENTACIÓN:

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

Cápsulas color blanco.

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

Mantener a temperatura entre 15°C y 30° C. Proteger de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Última revisión:*



Firma Digital

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Primario  
**MIRDUAL 14/10**  
**MEMANTINE CLORHIDRATO 14 MG**  
**DONEPECILO CLORHIDRATO 10 MG**  
**BALIARDA**

Lote Nro.:

Vto:



*firma Digital*

**FERREYRA Margarita Estela**  
**Apoderada**  
**Baliarda SA**  
**30521092501**



*firma Digital*

**TASSONE Marcelo Gustavo**  
**Co-Director Técnico**  
**Baliarda S.A.**  
**30-52109250-1**



*firma Digital*

**CHIALE Carlos Alberto**  
**CUIL 20120911113**



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Primario  
**MIRDUAL 28/10**  
**MEMANTINE CLORHIDRATO 28 MG**  
**DONEPECILO CLORHIDRATO 10 MG**  
**BALIARDA**

Lote Nro.:

Vto:



*firma/1*  
*Digital*

**FERREYRA Margarita Estela**  
**Apoderada**  
**Baliarda SA**  
**30521092501**



*firma/1*  
*Digital*

**TASSONE Marcelo Gustavo**  
**Co-Director Técnico**  
**Baliarda S.A.**  
**30-52109250-1**



*firma/1*  
*Digital*

**CHIALE Carlos Alberto**  
**CUIL 20120911113**



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Primario  
**MIRDUAL CAP 14/10**  
**MEMANTINE CLORHIDRATO 14 MG**  
**DONEPECILO CLORHIDRATO 10 MG**  
**BALIARDA**

Lote Nro.:

Vto:



**anmat**  
FERREYRA Margarita Estela  
DU 14950259  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501



**anmat**  
VILLALBA Daniel Oscar  
DU 16996898  
Co Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30521092501



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**firma/**  
**Digital**



**BALIARDA S.A.**

Proyecto de Rótulo de Envase Primario  
**MIRDUAL CAP 28/10**  
**MEMANTINE CLORHIDRATO 28 MG**  
**DONEPECILO CLORHIDRATO 10 MG**  
**BALIARDA**

Lote Nro.:

Vto:

  
**anmat**  
FERREYRA Margarita Estela  
DU 14950259  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501

  
**anmat**  
VILLALBA Daniel Oscar  
DU 16996898  
Co Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30521092501



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

**MIRDUAL 14/10**

**MEMANTINE CLORHIDRATO 14 MG**

**DONEPECILO CLORHIDRATO 10 MG**

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

### **FORMULA**

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de MIRDUAL 14/10 contiene:

Memantine clorhidrato 14,00 mg, Donepecilo clorhidrato 10,00 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina 133,38 mg; dióxido de silicio coloidal 2,72 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 228,00 mg; estearato de magnesio 1,90 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 1534,13 mg; etilcelulosa 13,44 mg; trietilcitrato 1,34 mg; talco 26,89 mg; dióxido de titanio 13,45 mg; polietilenglicol 6000 17,07 mg; propilenglicol 17,36 mg; povidona 7,23 mg; laca azul brillante al 29,76% 0,10 mg; laca amarillo quinolina al 18,63% 3,48 mg; laca amarillo ocase al 40,20% 0,51 mg.

### **POSOLOGÍA**

Según prospecto interno.

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

*Conservación:* Mantener a temperatura entre 15°C y 30° C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Lote Nro.:

Vto:

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para el envase con 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.



**firma  
Digital**

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
**anmat**

FERREYRA Margarita Estela  
DU 14950259  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501

  
**anmat**

VILLALBA Daniel Oscar  
DU 16996898  
Co Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30521092501



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

**MIRDUAL 28/10**

**MEMANTINE CLORHIDRATO 28 MG**

**DONEPECILO CLORHIDRATO 10 MG**

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

### FORMULA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de MIRDUAL 28/10 contiene:

Memantine clorhidrato 28,00 mg, Donepecilo clorhidrato 10,00 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina 133,38 mg; dióxido de silicio coloidal 2,72 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 228,00 mg; estearato de magnesio 1,90 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 1534,54 mg; etilcelulosa 13,78 mg; trietilcitrato 1,38 mg; talco 27,56 mg; dióxido de titanio 13,78 mg; polietilenglicol 6000 17,27 mg; propilenglicol 17,57 mg; povidona 7,31 mg; laca azul brillante al 29,76% 1,77 mg; laca amarillo quinolina al 18,63% 3,56 mg.

### POSOLOGÍA

Según prospecto interno.

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

*Conservación:* Mantener a temperatura entre 15°C y 30° C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Lote Nro.:

Vto:

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para el envase con 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

firma  
Digital

  
anmat  
FERREYRA Margarita Estela  
DU 14950259  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501

  
anmat  
VILLALBA Daniel Oscar  
DU 16996898  
Co Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30521092501





BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario  
**MIRDUAL CAP 14/10**  
**MEMANTINE CLORHIDRATO 14 MG**  
**DONEPECILO CLORHIDRATO 10 MG**  
Cápsulas de liberación prolongada

Industria Argentina

Contenido: 15 cápsulas de liberación prolongada

**FORMULA**

Cada cápsula de liberación prolongada de MIRDUAL CAP 14/10 contiene:

Memantine clorhidrato 14,00 mg, Donepecilo clorhidrato 10,00 mg.

Excipientes: pellets de azúcar 85,13 mg; povidona 14,00 mg; etilcelulosa N20 8,91 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 3,82 mg; trietilcitrate 1,41 mg; dióxido de silicio coloidal 0,50 mg;

Cellactose 80 36,50 mg; almidón pregelatinizado 2,50 mg; estearato de magnesio 0,50 mg.

**POSOLOGÍA**

Según prospecto interno.

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

*Conservación:* Mantener a temperatura entre 15°C y 30° C. Proteger de la humedad

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Lote Nro.:

Vto:


Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Igual rótulo para el envase con 30 y 60 cápsulas de liberación prolongada.*

  
**anmat**  
FERREYRA Margarita Estela  
DU 14950259  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501

  
VILLALBA Daniel Oscar  
DU 16996898  
Co Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30521092501

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario  
**MIRDUAL CAP 28/10**  
**MEMANTINE CLORHIDRATO 28 MG**  
**DONEPECILO CLORHIDRATO 10 MG**  
Cápsulas de liberación prolongada

Industria Argentina

Contenido: 15 cápsulas de liberación prolongada

**FORMULA**

Cada cápsula de liberación prolongada de MIRDUAL CAP 28/10 contiene:

Memantine clorhidrato 28,00 mg, Donepecilo clorhidrato 10,00 mg.

Excipientes: pellets de azúcar 170,26 mg; povidona 28,00 mg; etilcelulosa N20 17,82 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 7,64 mg; trietilcitrate 2,82 mg; dióxido de silicio coloidal 0,50 mg; Cellactose 80 36,50 mg; almidón pregelatinizado 2,50 mg; estearato de magnesio 0,50 mg.

**POSOLOGÍA**

Según prospecto interno.

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

*Conservación:* Mantener a temperatura entre 15°C y 30° C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Lote Nro.:

Vto:


Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

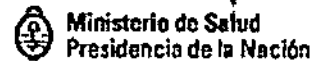
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Igual rótulo para el envase con 30 y 60 cápsulas de liberación prolongada.*

  
anmat  
FERREYRA Margarita Estela  
DU 14950259  
Apoderada  
Baliarda SA  
30521092501

  
anmat  
VILLALBA Daniel Oscar  
DU 16996898  
Co Director Técnico  
Baliarda S.A.  
30521092501

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



7 de octubre de 2016

**DISPOSICIÓN N° 10978**

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

**CERTIFICADO N° 58132**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000381-15-2**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 14 mg - CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA	642939
DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 28 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACIÓN PROLONGADA	642926
DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 28 mg - CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA	642942
DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 14 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACIÓN PROLONGADA	642913

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Caballito 1402

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelén  
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 06 DE OCTUBRE DE 2016.-

**DISPOSICIÓN N° 10978**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 58132**

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

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: BALIARDA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6890

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: MIRDUAL 28/10

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

Concentración: 10 mg - 28 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACIÓN

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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

PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 28 mg

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA 133,38 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 2,72 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,9 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 228 mg NÚCLEO 1  
ETILCELULOSA 13,78 mg CUBIERTA 1  
TRIEILCITRATO 1,38 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 13,78 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 6000 8,27 mg CUBIERTA 1  
POVIDONA 3,31 mg CUBIERTA 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 15 18 mg CUBIERTA 2  
POLIETILENGLICOL 6000 9 mg CUBIERTA 2  
PROPILENGLICOL 9 mg CUBIERTA 2  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 15 16,54 mg CUBIERTA 1  
TALCO 27,56 mg CUBIERTA 1  
PROPILENGLICOL 8,57 mg CUBIERTA 1  
POVIDONA 4 mg CUBIERTA 2  
AZUL BRILLANTE 29,76 % P/P 1,77 mg CUBIERTA 1  
LACA ALUMINICA DE AMARILLO DE QUINOLEINA (CI=47,005) 18,63 % P/P 3,56 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) ANTI UV

Contenido por envase primario: BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS)

30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS O 3 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS)

60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (4 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS O 6 BLISTER X

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



10 COMPRIMIDOS)

Presentaciones: 15, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N06DA52

Acción terapéutica: PSICOANALÉPTICOS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo. En pacientes con tratamiento ya establecido con memantine y donepecilo.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	ALBERTI 1255/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA SA	5418/11	SAAVEDRA 1242/48/54/60/62	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: MIRDUAL 14/10

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

Concentración: 10 mg - 14 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 14 mg

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 228 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,9 mg NÚCLEO 1  
CELULOSA MICROCRISTALINA 133,38 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 2,72 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 15 16,13 mg CUBIERTA 1  
ETILCELULOSA 13,44 mg CUBIERTA 1  
TRIEILACETATO 1,34 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 13,45 mg CUBIERTA 1  
PROPILENGLICOL 9 mg CUBIERTA 2  
POVIDONA 4 mg CUBIERTA 2  
AZUL BRILLANTE 29,76 % P/P 0,1 mg CUBIERTA 1  
LACA ALUMINICA DE AMARILLO DE QUINOLEINA (CI=47,005) 18,63 % P/P 3,48 mg  
CUBIERTA 1  
LACA ALUMINICA DE AMARILLO NARANJA S (CI=15,985) 40,2 0,51 mg CUBIERTA 1  
TALCO 26,89 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 6000 8,07 mg CUBIERTA 1  
PROPILENGLICOL 8,36 mg CUBIERTA 1  
POVIDONA 3,23 mg CUBIERTA 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 15 18 mg CUBIERTA 2  
POLIETILENGLICOL 6000 9 mg CUBIERTA 2

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) ANTI UV

Contenido por envase primario: 1 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS)

30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS O 3 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS)

60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (4 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS O 6 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS)

Presentaciones: 15, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Cáseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N06DA52

Acción terapéutica: PSICOANALÉPTICOS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo. En pacientes con tratamiento ya establecido con memantine y donepéculo.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	ALBERTI 1255/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA SA	5418/11	SAAVEDRA 1242/48/54/60/62	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: MIRDUAL CAP 14/10

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

Concentración: 10 mg - 14 mg

Forma farmacéutica: CAPSÚLA DE LIBERACION PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 14 mg

**Excipiente (s)**

DIOXIDO DE TITANIO 0,042 mg CÁPSULA  
 AGUA 10,08 mg CÁPSULA  
 GELATINA 52,878 mg CÁPSULA  
 POVIDONA 14 mg PELLETS  
 AZUCAR 85,13 mg PELLETS  
 ETILCELULOSA 20 8,91 mg PELLETS  
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3,82 mg PELLETS  
 TRIETILCITRATO 1,41 mg PELLETS  
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,5 mg POLVO  
 CELLACTOSE 80 36,5 mg POLVO  
 ALMIDON PREGELATINIZADO 2,5 mg POLVO  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg POLVO

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) ANTI UV

Contenido por envase primario: 1 BLISTER X 15 CÁPSULAS

1 BLISTER X 10 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

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

Tecnología Médica  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

INAME  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

INAL  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

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



Contenido por envase secundario: 15 CÁPSULAS (1 BLISTER X 15 CÁPSULAS)

30 CÁPSULAS (2 BLISTER X 15 CÁPSULAS O 3 BLISTER X 10 CÁPSULAS)

60 CÁPSULAS (4 BLISTER X 15 CÁPSULAS O 6 BLISTER X 10 CÁPSULAS)

Presentaciones: 15, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N06DA52

Acción terapéutica: PSICOANALÉPTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo. En pacientes con tratamiento ya establecido con memantine y donepecilo.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	ALBERTI 1255/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA SA	5418/11	SAAVEDRA 1242/48/54/60/62	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: MIRDUAL CAP 28/10

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

Concentración: 10 mg - 28 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - MEMANTINA CLORHIDRATO LIBERACION PROLONGADA 28 mg

**Excipiente (s)**

DIOXIDO DE TITANIO 0,05 mg CÁPSULA  
 POVIDONA 28 mg PELLETS  
 ETILCELULOSA 20 17,82 mg PELLETS  
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,5 mg POLVO  
 CELLACTOSE 80 36,5 mg POLVO  
 ALMIDON PREGELATINIZADO 2,5 mg POLVO  
 AGUA 12,16 mg CÁPSULA  
 GELATINA 63,79 mg CÁPSULA  
 AZUCAR 170,26 mg PELLETS  
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 7,64 mg PELLETS  
 TRIETILCITRATO 2,82 mg PELLETS  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg POLVO

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

Tecnología Médica  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

INAME  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

INAL  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

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



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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) ANTI UV

Contenido por envase primario: 1 BLISTER X 10 CÁPSULAS

1 BLISTER X 15 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 15 CÁPSULAS (1 BLISTER X 15 CÁPSULAS)

30 CÁPSULAS (2 BLISTER X 15 CÁPSULAS O 3 BLISTER X 10 CÁPSULAS)

60 CÁPSULAS (4 BLISTER X 15 CÁPSULAS O 6 BLISTER X 10 CÁPSULAS)

Presentaciones: 15, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N06DA52

Acción terapéutica: PSICOANALÉPTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo. En pacientes con tratamiento ya establecido con memantine y donepecilo.

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	ALBERTI 1255/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA
BALIARDA SA	5418/11	SAAVEDRA 1242/48/54/60/62	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000381-15-2

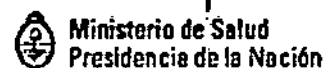
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Cáseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

*firma  
Digital*

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

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA