



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1555-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 7 de Noviembre de 2018

Referencia: 1-47-12708-17-7

VISTO el Expediente n° 1-47-12708-17-7 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A. solicita se autoricen nuevas concentraciones para las especialidades medicinales denominadas ENDOCLAR PLUS / MEMANTINE CLORHIDRATO + DONEPECILO CLORHIDRATO, forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA y ENDOCLAR PLUS CAP / MEMANTINE CLORHIDRATO + DONEPECILO CLORHIDRATO, forma farmacéutica CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA, Certificado n° 58.132.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que por Disposición ANMAT N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el artículo 3° del Decreto No 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes farmacéuticos activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A. para la especialidad medicinal que se denominará ENDOCLAR PLUS 10/7, la nueva concentración de DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg + MEMANTINE CLORHIDRATO 7 mg, en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA; cuya composición para los excipientes será: CELULOSA MICROCRISTALINA SILICIFICADA 136,10 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 228,00 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 7,40 mg, CELLACTOSE 80 219,55 mg, OXIDO FERRICO AMARILLO 0,25 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 14,00 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,70 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 15 4,47 mg, POLIETILENGLICOL 6000 2,24 mg, PROPILENGLICOL 2,32 mg, POVIDONA 0,89 mg, TALCO 6,71 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3,35 mg, LACA ALUMINICA AZUL BRILLANTE AL 29,84% 0,02 mg; a expendirse en BLISTER PVC/PCTFE (ACLAR) INCOLORO CON PROTECCION UV/ ALUMINIO, en envases que contienen 15, 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA; efectuándose su elaboración en el laboratorio BALIARDA S.A.: elaboración hasta el granel en las plantas sitas en ALBERTI 1255/65/69, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES y en SAAVEDRA 1242/48/54/60/62, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, y las etapas de acondicionamiento primario y secundario en la planta sita en SANTA CRUZ 240/44/46/48/50, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES; con la condición de expendio de venta BAJO RECETA ARCHIVADA y un período de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15° C Y 30° C, PROTEGER DE LA HUMEDAD.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A. para la especialidad medicinal que se denominará ENDOCLAR PLUS 10/21, la nueva concentración de DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg + MEMANTINE CLORHIDRATO 21 mg, en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA; cuya composición para los excipientes será: CELULOSA MICROCRISTALINA SILICIFICADA 136,10 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 228,00 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 7,40 mg, CELLACTOSE 80 219,55 mg, OXIDO FERRICO AMARILLO 0,79 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 14,00 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,70 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 15 4,35 mg, POLIETILENGLICOL 6000 2,18 mg, PROPILENGLICOL 2,26 mg, POVIDONA 0,87 mg, TALCO 6,53 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3,27 mg; a expendirse en BLISTER DE PVC/PCTFE (ACLAR) INCOLORO CON PROTECCION UV/ALUMINIO, en envases que contienen 15, 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA; efectuándose su elaboración en el laboratorio BALIARDA S.A.: elaboración hasta el granel en las plantas sitas en ALBERTI 1255/65/69, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES y en SAAVEDRA 1242/48/54/60/62, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, y las etapas de acondicionamiento primario y secundario en la planta sita en SANTA CRUZ 240/44/46/48/50, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES; con la condición de expendio de venta BAJO RECETA ARCHIVADA y un período de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15° C Y 30° C, PROTEGER DE LA HUMEDAD.

ARTICULO 3°.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A. para la especialidad medicinal que se denominará ENDOCLAR PLUS CAP 10/7, la nueva concentración de DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg + MEMANTINE CLORHIDRATO 7 mg, en la forma farmacéutica de CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA; cuya composición para los excipientes será: PELLETS DE AZUCAR 42,57 mg, POVIDONA 7,00 mg, ETILCELULOSA N20 4,46 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1,91 mg, TRIETILCITRATO 0,70 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,50 mg, CELLACTOSE 80 36,50 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 2,50 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 0,50 mg, COMPOSICION DE LA CAPSULA: DIOXIDO DE TITANIO 0,042 mg, AGUA 10,08 mg, GELATINA 52,878 mg, a expendirse en BLISTER DE PVC/PCTFE (ACLAR) INCOLORO CON PROTECCION UV/ALUMINIO, en envases que contienen 15, 30 y 60 CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA; efectuándose su elaboración en el laboratorio BALIARDA S.A.: elaboración hasta el granel en las plantas sitas en ALBERTI 1255/65/69, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES y en SAAVEDRA 1242/48/54/60/62, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, y las etapas de acondicionamiento

primario y secundario en la planta sita en SANTA CRUZ 240/44/46/48/50, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES; con la condición de expendio de venta BAJO RECETA ARCHIVADA y un período de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15° C Y 30° C, PROTEGER DE LA HUMEDAD.

ARTICULO 4°.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A. para la especialidad medicinal que se denominará ENDOCLAR PLUS CAP 10/21, la nueva concentración de DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg + MEMANTINE CLORHIDRATO 21 mg, en la forma farmacéutica de CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA; cuya composición para los excipientes será: PELLETS DE AZUCAR 127,70 mg, POVIDONA 21,00 mg, ETILCELULOSA N20 13,37 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 5,73 mg, TRIETILCITRATO 2,11 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,50 mg, CELLACTOSE 80 36,50 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 2,50 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 0,50 mg, COMPOSICION DE LA CAPSULA: DIOXIDO DE TITANIO 0,050 mg, AGUA 12,160 mg, GELATINA 63,790 mg, a expenderse en BLISTER DE PVC/PCTFE (ACLAR) INCOLORO CON PROTECCION UV/ALUMINIO, en envases que contienen 15, 30 y 60 CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA; efectuándose su elaboración en el laboratorio BALIARDA S.A.: elaboración hasta el granel en las plantas sitas en ALBERTI 1255/65/69, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES y en SAAVEDRA 1242/48/54/60/62, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, y las etapas de acondicionamiento primario y secundario en la planta sita en SANTA CRUZ 240/44/46/48/50, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES; con la condición de expendio de venta BAJO RECETA ARCHIVADA y un período de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15° C Y 30° C, PROTEGER DE LA HUMEDAD.

ARTICULO 5°.- Acéptanse los proyectos de rótulos según los documentos: GEDO N° IF-2018-40786839-APN-DERM#ANMAT; IF-2018-40138858-APN-DERM#ANMAT; IF-2018-40136924-APN-DERM#ANMAT; IF-2018-40137043-APN-DERM#ANMAT; IF-2018-40136387-APN-DERM#ANMAT; IF-2018-40138456-APN-DERM#ANMAT; IF-2018-40137954-APN-DERM# ANMAT; IF-2018-40138724-APN-DERM#ANMAT; proyectos de prospectos para ENDOCLAR PLUS según GEDO N° IF-2018-40787042-APN-DERM#ANMAT; y para ENDOCLAR PLUS CAP según GEDO N° IF-2018-40033375-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente para ENDOCLAR PLUS según GEDO N° IF-2018-40033815-APN-DERM#ANMAT y para ENDOCLAR PLUS CAP según GEDO N° IF-2018-40034074-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 6°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el certificado actualizado N° 58.132, consignando lo autorizado por los artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

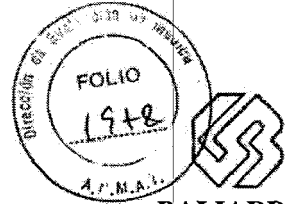
ARTICULO 7°.- Inscribese la nueva concentración en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 8°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, rótulo, prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente n° 1-47-12708-17-7

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.07 11:01:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

ENDOCLAR PLUS CAP 10/7
DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg
MEMANTINE CLORHIDRATO 7 mg



BALIARDA

Lote Nro.:

Vto:

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2018-40786819-APN-~~DERM~~DERM#ANMAT

Co-Oficial Técnico
Matrícula N° 12627



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40786839-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 22 de Agosto de 2018

Referencia: 12708-17-1 ROTULO PRIMARIO ENDOCLAR PLS CAPS 10 7 FOJA 1978

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.22 13:45:01 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.22 13:45:02 -03'00'



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

ENDOCLAR PLUS 10/7
DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg
MEMANTINE CLORHIDRATO 7 mg



BALIARDA

Lote Nro.:

Vto:

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2018-40138858-2-PEN-DEMA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40138858-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Agosto de 2018

Referencia: 12708-17-1 ROTULO PRIMARIO ENDOCLAR PLS 10 7 FOJA 1972

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.17 14:28:14 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.17 14:28:17 -03'00'



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

ENDOCLAR PLUS 10/7

DONEPECILO CLORHIDRATO

MEMANTINE CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Expendio bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de ENDOCLAR PLUS 10/7 contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 7,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada 136,10 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 228,00 mg, estearato de magnesio 7,40 mg, Cellactose 80 219,55 mg, óxido férrico amarillo 0,25 mg, almidón pregelatinizado 14,00 mg, dióxido de silicio coloidal 0,70 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 4,47 mg, polietilenglicol 6000 2,24 mg, propilenglicol 2,32 mg, povidona 0,89 mg, talco 6,71 mg, dióxido de titanio 3,35 mg, laca azul brillante 29,84% 0,02 mg.

POSOLOGÍA

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.: 58132

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.

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2018-40136924-APN-DERM#ANMAT

CO-INEC TEC
Matrícula N° 12521

Apoderado

página 1 de 1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40136924-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Agosto de 2018

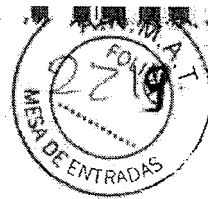
Referencia: 12708-17-1 ROTULO SECUNDARIO ENDOCLAR PLS COMP REC L PROL10 7 FOJA
2165

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.17 14:23:30 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.17 14:23:33 -03'00'



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

ENDOCLAR PLUS CAP 10/7

DONEPECILO CLORHIDRATO

MEMANTINE CLORHIDRATO

Cápsulas de liberación prolongada

Expendio bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 15 cápsulas de liberación prolongada

FÓRMULA

Cada cápsula de liberación prolongada de ENDOCLAR PLUS CAP 10/7 contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 7,00 mg

Excipientes: pellets de azúcar 42,57 mg, povidona 7,00 mg, etilcelulosa N20 4,46 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 1,91 mg, trietilcitrato 0,70 mg, dióxido de silicio coloidal 0,50 mg, Cellactose 80 36,50 mg, almidón pregelatinizado 2,50 mg, estearato de magnesio 0,50 mg.

(Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0,042 mg, agua 10,080 mg, gelatina 52,878 mg)

POSOLOGÍA

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.: 58132

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.

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2018-40137043-ABN

Marcelo G. Tassone
Director Técnico
Baliarda S.A. NMAT

Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40137043-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Agosto de 2018

Referencia: 12708-17-1 ROTULO SECUNDARIO ENDOCLAR PLS CAPS L PROL 10 7 FOJA 2219

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.17 14:23:54 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.17 14:23:54 -03'00'



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

ENDOCLAR PLUS 10/21

DONEPECILO CLORHIDRATO

MEMANTINE CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Expendio bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de ENDOCLAR PLUS 10/21 contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 21,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada 136,10 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 228,00 mg, estearato de magnesio 7,40 mg, Cellactose 80 219,55 mg, óxido férrico amarillo 0,79 mg, almidón pregelatinizado 14,00 mg, dióxido de silicio coloidal 0,70 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 4,35 mg, polietilenglicol 6000 2,18 mg, propilenglicol 2,26 mg, povidona 0,87 mg, talco 6,53 mg, dióxido de titanio 3,27 mg.

POSOLOGÍA

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.: 58132

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.

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2018-40136387-APN-DERM#ANMAT

Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40136387-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Agosto de 2018

Referencia: 12708-17-1 ROTULO SECUNDARIO ENDOCLAR PLS COMP REC L PROL10 21 FOJA 2168.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.17 14:22:26 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.17 14:22:27 -03'00'



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

ENDOCLAR PLUS CAP 10/21
DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg
MEMANTINE CLORHIDRATO 21 mg



BALIARDA

Lote Nro.:

Vto:

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado


Dr. Ivana Tassone
IF-2018-40138456-APN-DEPM#ANMAT
Inscripción N° 12527



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40138456-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Agosto de 2018

Referencia: 12708-17-1 ROTULO PRIMARIO ENDOCLAR PLS CAP 10 21 FOJA 1981.pdf

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.17 14:27:17 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.17 14:27:18 -03'00'



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

ENDOCLAR PLUS CAP 10/21
DONEPECILO CLORHIDRATO
MEMANTINE CLORHIDRATO

Cápsulas de liberación prolongada

Expendio bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 15 cápsulas de liberación prolongada

FÓRMULA

Cada cápsula de liberación prolongada de ENDOCLAR PLUS CAP 10/21 contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 21,00 mg

Excipientes: pellets de azúcar 127,70 mg, povidona 21,00 mg, etilcelulosa N20 13,37 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 5,73 mg, trietilcitrato 2,11 mg, dióxido de silicio coloidal 0,50 mg, Cellactose 80 36,50 mg, almidón pregelatinizado 2,50 mg, estearato de magnesio 0,50 mg.

(Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0,050 mg, agua 12,160 mg, gelatina 63,790 mg)

POSOLOGÍA

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.: 58132

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.

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2018-40137954-APN-DE

Apoderado

página 1 de 1

Dr. Marcelo G. Tessone
C. 123456789
Municipalidad N° 12345



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40137954-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Agosto de 2018

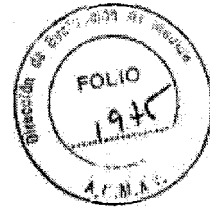
Referencia: 12708-17-1 ROTULO SECUNDARIO ENDOCLAR PLS CAP L PROL10 21 FOJA 2222

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.17 14:26:05 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.17 14:26:06 -03'00'



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

ENDOCLAR PLUS 10/21
DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg
MEMANTINE CLORHIDRATO 21 mg



BALIARDA

Lote Nro.:

Vto:

ALEJANDRO SARAFOGLU

Aboderado

IF-2018-40158734-APN-DERM#ANMAT
C. Director Técnico
Matrícula N° 12527



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40138724-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Agosto de 2018

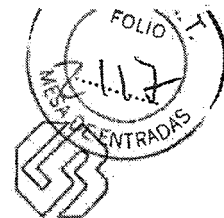
Referencia: 12708-17-1 ROTULO PRIMARIO ENDOCLAR PLS 10 21 FOJA 1975

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.17 14:27:54 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.17 14:27:55 -03'00'



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto

ENDOCLAR PLUS 10/7 – 10/14 – 10/21 – 10/28

DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg

MEMANTINE CLORHIDRATO 7 / 14 / 21 / 28 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:

- ENDOCLAR PLUS 10/7:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 7,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada 136,10 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 228,00 mg, estearato de magnesio 7,40 mg, Cellactose 80 219,55 mg, óxido férrico amarillo 0,25 mg, almidón pregelatinizado 14,00 mg, dióxido de silicio coloidal 0,70 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 4,47 mg, polietilenglicol 6000 2,24 mg, propilenglicol 2,32 mg, povidona 0,89 mg, talco 6,71 mg, dióxido de titanio 3,35 mg, laca azul brillante 29,84% 0,02 mg.

- ENDOCLAR PLUS 10/14:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 14,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada 136,10 mg, dióxido de silicio coloidal 0,70 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 228,00 mg, estearato de magnesio 7,40 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 4,45 mg, almidón pregelatinizado 14,00 mg, Cellactose 80 219,55 mg, talco 6,68 mg, dióxido de titanio 3,34 mg, polietilenglicol 6000 2,23 mg, propilenglicol 2,31 mg, povidona 0,89 mg, óxido férrico amarillo 0,36 mg.

- ENDOCLAR PLUS 10/21:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 21,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada 136,10 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 228,00 mg, estearato de magnesio 7,40 mg, Cellactose 80 219,55 mg, óxido férrico amarillo 0,79 mg, almidón pregelatinizado 14,00 mg, dióxido de silicio coloidal 0,70 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 4,35 mg, polietilenglicol 6000 2,18 mg, propilenglicol 2,26 mg, povidona 0,87 mg, talco 6,53 mg, dióxido de titanio 3,27 mg.

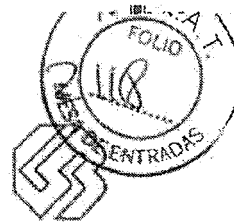
- ENDOCLAR PLUS 10/28:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Dr. Marcelo G. Fassina
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

IF-2018-40787042-APN-DERM#ANMAT

Alejandro Sarafoglu
Aprobado



BALIARDA S.A.

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 28,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada 136,10 mg, dióxido de silicio coloidal 0,70 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 228,00 mg, estearato de magnesio 7,40 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 3,93 mg, almidón pregelatinizado 14,00 mg, Cellactose 80 219,55 mg, talco 5,89 mg, dióxido de titanio 2,95 mg, polietilenglicol 6000 1,96 mg, propilenglicol 2,03 mg, povidona 0,79 mg, óxido férrico amarillo 2,70 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 10 mg de donepecilo, una vez al día.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

- 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. 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. No hay evidencia de que donepecilo previene o disminuye la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

- Memantine clorhidrato:

La constante activación de los receptores N-metil-D aspartato (NMDA) del sistema nervioso central (SNC) 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.

No hay evidencia de que memantine previene o disminuye la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

FARMACOCINÉTICA:

- Donepecilo clorhidrato:

Absorción: donepecilo es bien absorbido, siendo la biodisponibilidad oral relativa del 100%. Tras la administración oral de donepecilo, la C_{max} se alcanza aproximadamente a las 3 - 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 15 días desde el inicio del tratamiento.

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 absorción de donepecilo clorhidrato.

M. Marcelo G. Tassoni
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12827

IF-2018-40787042-APND-ERM-FANMAT

Apoderado



BALIARDA S.A.

Distribución: el volumen de distribución en el estado estacionario es de 12 – 16 l/kg. Donepecilo se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas (principalmente a la albúmina y α_1 -glucoproteína ácida).

Metabolismo / eliminación: donepecilo se excreta en la orina intacto y bajo la forma de múltiples metabolitos, resultantes de la biotransformación hepática a través del CYP2D6 y CYP3A4, y posterior glucuronización. Dos de los cuatro metabolitos principales son activos. Después de la administración de donepecilo marcado con C^{14} , la radioactividad plasmática (expresada como porcentaje de la dosis administrada) se recuperó en plasma como donepecilo intacto (53%) y 6-O-desmetil donepecilo (11%), con similar actividad que donepecilo clorhidrato. Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada se recupera en orina y el 15% se recupera en materia fecal, en un período de 10 días, sugiriendo biotransformación y excreción urinaria como las rutas primarias de eliminación. La vida media de eliminación es aproximadamente de 70 horas. De la radioactividad recuperada en orina, 17% correspondie a donepecilo.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: las concentraciones plasmáticas medias de donepecilo clorhidrato, en pacientes de edad avanzada con enfermedad de Alzheimer, son comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos.

Insuficiencia renal: en pacientes con enfermedad renal de moderada a severa ($Cl_{Cr} < 18$ ml/min/ 1.73 m²) no se ve afectado el clearance renal de donepecilo.

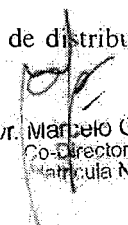
Insuficiencia hepática: luego de una dosis única, el clearance de clorhidrato de donepecilo disminuyó en un 20 % en pacientes con cirrosis alcohólica estable.

- Memantine clorhidrato:

Se absorbe bien tras la administración oral y tiene una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéuticas. Se excreta principalmente inalterado 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% mayores, respectivamente para el régimen terapéutico con memantine clorhidrato de liberación prolongada.

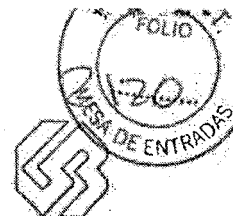
Absorción: tras la administración de múltiples dosis de memantine clorhidrato de liberación prolongada, la C_{max} se produce alrededor de 9-12 horas después de la toma. La administración simultánea con los alimentos no influye sobre la absorción. Sin embargo, la C_{max} se alcanza alrededor de 18 horas 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%).


Dr. Marcelo G. Tassoni
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

IF-2018-40787042-APN-DEPM#ANMAT
ALEJANDRO SERRANO

Apoderado
página 3 de 11



BALIARDA S.A.

Metabolismo: memantine 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-hidroxilado, 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_{0-24} se 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 se 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 (basados en ABC y la C_{max}) en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos. Sin embargo, la vida media de eliminación terminal se 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.

Pacientes de edad avanzada: la farmacocinética de memantine en pacientes de edad avanzada es comparable a la de pacientes jóvenes.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

ENDOCLAR PLUS no constituye un tratamiento de inicio de la enfermedad de Alzheimer.

La dosis recomendada es 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/28, una vez al día.


-Pacientes estabilizados sólo con donepecilo:

La dosis inicial es 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/7, una vez al día. Esta dosis puede incrementarse de a 7 mg de memantine clorhidrato por semana, en función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/28, una vez al día.

La dosis máxima es 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/28, una vez al día.

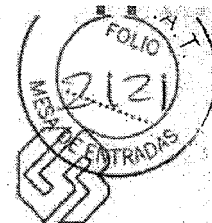
-Pacientes estabilizados con donepecilo y memantine:

Los pacientes estabilizados con memantine (20 mg de liberación inmediata o 28 mg de liberación prolongada) y donepecilo (10 mg), pueden cambiar a 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/28, una vez al día.


Dr. Marcelo G. Tasso
Cd. Director Técnico
Inscripción N° 12627

IF-2018-40787042-APN-DEMA/ANMAT
ALEJANDRO GARRA

ApoDERado



BALIARDA S.A.

Se debe iniciar el tratamiento con ENDOCLAR PLUS, el día siguiente de la última dosis, de memantine y donepecilo, administrados por separado.

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

Poblaciones especiales:

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

En pacientes con insuficiencia renal severa, estabilizados con donepecilo, la dosis inicial recomendada es de 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/7, una vez al día. Esta dosis puede incrementarse semanalmente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/14, una vez al día.

Los pacientes con insuficiencia renal severa ($Cl_{Cr} = 5-29$ ml/min) estabilizados con memantine clorhidrato (un comprimido de liberación inmediata de 5 mg, dos veces al día ó un comprimido de liberación prolongada de 14 mg /día y donepecilo clorhidrato (10 mg/día), pueden iniciar el tratamiento con 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/14, una vez al día.

Insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda el uso de ENDOCLAR PLUS.

Modo de administración:

Los comprimidos deben ser ingeridos por la noche y pueden administrarse con o fuera de las comidas.

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

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a donepecilo clorhidrato, a memantine clorhidrato, a los derivados de la piperidina o a cualquiera de los componentes del producto. Insuficiencia hepática severa.

ADVERTENCIAS:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados (como DSM IV o NINCDS-ADRDA).

Anestesia: 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 (como bradicardia, 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 (como bloqueo sinoauricular o aurículo-ventricular). Se han reportado casos de síncope en asociación con el uso de donepecilo.

M. G. Tassoni
Dr. Marcelo G. Tassoni
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

IF-2018-40287042-APN-~~INDRO SARAFCGLU~~ DERM#ANMAT

Apoderado



BALIARDA S.A.

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. Los estudios clínicos con donepecilo no mostraron un incremento, comparado con placebo, en la incidencia de úlcera péptica o de hemorragia gastrointestinal. Por lo tanto, durante el tratamiento con ENDOCLAR PLUS será necesario un monitoreo de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras gástricas (como pacientes con antecedentes de úlcera o que reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos).

Como una consecuencia predecible de las propiedades farmacológicas de donepecilo clorhidrato, pueden presentarse diarrea, náuseas y vómitos. En la mayoría de los casos, estas reacciones adversas han sido leves y transitorias (1 a 3 semanas de duración) y desaparecieron en el transcurso del tratamiento.

Sistema genitourinario: como todos los fármacos colinomiméticos, donepecilo puede causar obstrucción del vaciado vesical.

Todos aquellos factores que incrementen el pH urinario (como modificaciones radicales del régimen alimentario, ingesta importante de alcalinizantes, acidosis tubular renal, infección severa de las vías urinarias debida al género *Proteus*) pueden disminuir la eliminación urinaria de memantine e incrementar sus niveles plasmáticos.

Sistema nervioso: se cree que los agentes colinomiméticos, incluyendo donepecilo, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las mismas pueden ser causadas como consecuencia de la enfermedad de Alzheimer.

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

PRECAUCIONES:

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.

Poblaciones especiales:


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.

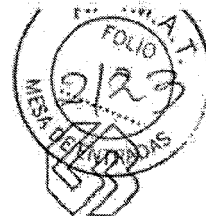
Uso en pacientes de edad avanzada: los estudios clínicos de memantine clorhidrato y donepecilo clorhidrato no revelaron una diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas entre pacientes mayores o menores de 65 años.

Uso en pacientes pediátricos: no se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes pediátricos.

Interacciones medicamentosas:


Dr. Marcelo G. Tassor -
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

IF-2018-40787042-APN-DERM#ANMAT
ALEJANDRO SARAFIUGLU



BALIARDA S.A.

Donepecilo clorhidrato:

Efectos de otras drogas sobre el metabolismo de donepecilo: *in vitro* los inhibidores de CYP3A4 (como ketoconazol) y CYP2D6 (como quinidina), inhiben el metabolismo de donepecilo. El significado clínico de esta inhibición se desconoce. Inductores de CYP3A4 (como fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina, fenobarbital) podrían incrementar el índice de eliminación de donepecilo.

Estudios farmacocinéticos demostraron que la administración de donepecilo clorhidrato no se ve afectada significativamente por la administración conjunta con digoxina o cimetidina no afecta el metabolismo del clorhidrato de donepecilo.

En un estudio *in vitro* se observó que donepecilo no es sustrato de la glicoproteína P.

Efecto de donepecilo clorhidrato sobre el metabolismo de otras drogas: según estudios *in vitro*, donepecilo clorhidrato a concentraciones clínicamente significativas no ejerce inhibición de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19. Asimismo, donepecilo clorhidrato no afecta la farmacocinética de teofilina, cimetidina, warfarina, digoxina y ketoconazol.

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

Uso del donepecilo con agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa: cuando los inhibidores de la colinesterasa, incluyendo donepecilo clorhidrato, se administran concomitantemente con succinilcolina, bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos (como betanecol), se puede esperar un efecto sinérgico.

Drogas con elevada unión a proteínas: según estudios *in vitro*, donepecilo clorhidrato en concentraciones de 0,3-10 µg/ml no afecta la unión de furosemida, digoxina y warfarina a la albúmina. Asimismo, la unión de donepecilo clorhidrato a albúmina no se ve afectada por las mismas.

Memantine clorhidrato:

Uso de memantine con otros antagonistas de receptores NMDA: el uso concomitante de memantine y otros antagonistas NMDA (como amantadina, ketamina y dextrometorfano) no ha sido sistemáticamente evaluado. No obstante, se debe utilizar con precaución.

Uso de memantine con drogas que alcalinizan la orina: el clearance renal de memantine se reduce hasta un 80 % cuando se alcaliniza la orina hasta un pH = 8,0. Por lo tanto, la alteración del pH de la orina hacia la condición alcalina puede llevar a una acumulación de la droga con un posible incremento de las reacciones adversas. El pH urinario puede ser modificado por la dieta, la administración de drogas (como inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y por la condición clínica del paciente (como acidosis tubular renal, infección severa del tracto urinario). En consecuencia, se recomienda precaución durante el tratamiento con memantine en dichas condiciones.

Dr. Marcelo G. Tassor
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

IF-2018-40787042-APN-DEMA#ANMAT



BALIARDA S.A.

Uso de memantine con inhibidores de la colinesterasa: la administración conjunta de memantine con inhibidores de la colinesterasa, no afectó la farmacocinética de ningún componente. Asimismo, memantine no afectó la inhibición de la colinesterasa por donepecilo.

Efecto de memantine sobre el metabolismo de otras drogas: estudios *in vitro* indican que a concentraciones superiores a las terapéuticas, memantine no induce las isoenzimas del CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5). Por lo tanto, no se esperan interacciones farmacocinéticas con drogas metabolizadas por dichas isoenzimas.

Además, se han realizado estudios farmacocinéticos que evaluaron la interacción de memantine con warfarina y bupropión. Memantine no afectó la farmacocinética del bupropión, ni de su metabolito hidroxibupropión, como tampoco afectó la farmacocinética ni la farmacodinamia de warfarina (RIN).

Efecto de otras drogas sobre memantine: memantine se excreta por vía renal, por lo tanto las drogas que son sustratos o inhibidores del CYP450 no alteran la farmacocinética de memantine.

Drogas eliminadas por mecanismos renales: la coadministración de memantine con drogas que comparten el mismo mecanismo de eliminación (como hidroclorotiazida, triamtereno, metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, nicotina) puede causar niveles plasmáticos alterados de ambas drogas. Sin embargo, la administración concomitante de memantine clorhidrato con triamtereno, hidroclorotiazida no afectó la biodisponibilidad de las primeras dos, pero disminuyó un 20% la biodisponibilidad de hidroclorotiazida. Al administrar concomitantemente memantine clorhidrato con gliburida y metformina no se vio afectada la farmacocinética ni la farmacodinamia de ninguna de las tres drogas.

Drogas con elevada unión a proteínas: debido a que memantine presenta baja unión a proteínas, es poco probable la interacción con drogas que presentan elevada unión a proteínas plasmáticas (como warfarina, digoxina).

REACCIONES ADVERSAS:

Donepecilo clorhidrato:

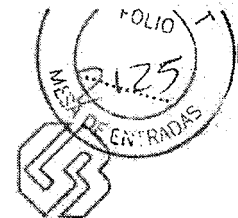
Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del medicamento: en estudios clínicos controlados, las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento afectaron al 12% de los pacientes tratados con donepecilo clorhidrato vs el 7% de los pacientes del grupo placebo.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas que condujeron a la discontinuación del tratamiento (con una incidencia $\geq 2\%$ y dos veces la frecuencia observada con placebo), fueron: anorexia, náuseas, diarrea, infección del tracto urinario.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa tratados con donepecilo clorhidrato (con una incidencia $\geq 5\%$ y dos veces la frecuencia observada con placebo), fueron: diarrea, anorexia, vómitos, náusea, equimosis.

Dr. Marcelo G. Tasson
Co-Director Técnico
Artículo N° 12627

IF-2018-40787042-APN-DERM#ANMAT
ALEJANDRO SARAFUGLU



BALIARDA S.A.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, fueron: insomnio, calambre muscular, fatiga.

Las reacciones adversas reportadas con una incidencia $\geq 2\%$ y superior a placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa, fueron:

Cardiovasculares: síncope, hipertensión, hemorragia.

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

Musculoesqueléticas: artritis, dolor de espalda.

Neurológicas: mareos, somnolencia.

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

Urogenitales: Incontinencia urinaria.

Dermatológicas: eczema.

Otras: cefalea, dolor, accidentes, fiebre, infección, dolor de pecho.

Reportes postcomercialización: desde la introducción de donepecilo clorhidrato en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (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.

Memantine clorhidrato:

Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento: en estudios clínicos placebo-controlados, las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento afectaron al 10% de los pacientes tratados con 28 mg/día de memantine liberación prolongada vs el 6 % de los pacientes del grupo placebo. Mareo, fue la reacción adversa más comúnmente observada (1,5%) que llevó a la discontinuación del tratamiento.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa tratados con memantine clorhidrato de liberación prolongada (con una incidencia $\geq 5\%$ y superior a placebo), fueron: cefalea, diarrea, mareo.

Las reacciones adversas reportadas con una incidencia $\geq 2\%$ y superior a placebo, fueron:

Neurológicas: somnolencia.

Psiquiátricas: reacción agresiva, ansiedad, depresión.

Cardiovasculares: hipertensión, hipotensión.

Gastrointestinales: constipación, vómitos, dolor abdominal.

Metabólicas y nutricionales: aumento de peso.

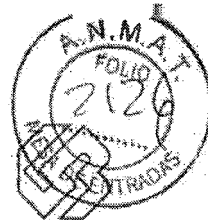
Musculoesqueléticas: dolor de espalda.

Urinarias: incontinencia urinaria.

Otras: síndrome gripal.

Dr. Marcelo G. Tessier
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

IF-2018-40787042-APN-DERIVADA/ANMAT



BALIARDA S.A.

Reportes postcomercialización: desde la introducción de memantine clorhidrato 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, púrpura trombocitopénica trombótica.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Donepecilo clorhidrato:

Las sobredosis con inhibidores de la colinesterasa pueden causar crisis colinérgicas caracterizadas por náuseas severas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso, convulsiones. Asimismo, es posible que se produzca debilidad muscular progresiva que puede causar la muerte si la misma compromete los músculos respiratorios.

Tratamiento: en caso de sobredosificación, se recomienda instaurar un tratamiento sintomático y de soporte. Considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas. Anticolinérgicos terciarios (como atropina), pueden utilizarse como antídoto para la sobredosis con donepecilo clorhidrato. 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 (como glucopirrolato). Se desconoce si donepecilo clorhidrato y/o sus metabolitos pueden extraerse por hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración.

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, inquietud, 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 hipoglucemiantes, reportándose: coma, diplopía y agitación. El paciente se recuperó posteriormente.

Otro caso informado, fue el de un paciente que ingirió 112 mg/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.

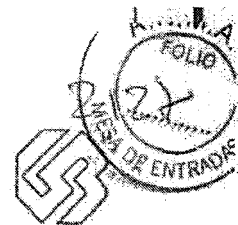
No se han reportado casos fatales por sobredosis con memantine. Muy raramente, se ha reportado un caso fatal por sobredosis con memantine y múltiples drogas. Sin embargo, se desconoce la relación entre memantine y el resultado fatal.

Tratamiento: no se conoce un antídoto específico para memantine. En caso de sobredosificación, se recomienda instaurar un tratamiento sintomático y de soporte. Considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas.

Dr. Marcelo G. Tessari
Co-Director Técnico
Matrícula Nº 12627

IF-2018-40787042-APN-DERM#ANMAT

ALEJANDRO SARAFOLU



BALIARDA S.A.

involucradas varias drogas. La eliminación de memantine puede incrementarse mediante la acidificación de la orina.

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.

ENDOCLAR PLUS 10/7: Comprimidos redondos, de color celeste.

ENDOCLAR PLUS 10/14: Comprimidos oblongos color amarillo claro.

ENDOCLAR PLUS 10/21: Comprimidos redondos, de color amarillo.

ENDOCLAR PLUS 10/28: Comprimidos oblongos color amarillo oscuro.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado Nro. 58.132

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...


Marcelo G. Tesson
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

IF-2018-40787042-APN-DERM#ANMAT
ALEJANDRO SARAFUGLU



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40787042-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 22 de Agosto de 2018

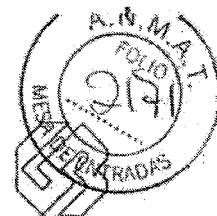
Referencia: 12708-17-1 PROSPECTO COMP REC LIB PROL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.22 13:45:39 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.22 13:45:40 -03'00'



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto

ENDOCLAR PLUS CAP 10/7 - 10/14 - 10/21 - 10/28

DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg

MEMANTINE CLORHIDRATO 7 / 14 / 21 / 28 mg

Cápsulas de liberación prolongada

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:

- ENDOCLAR PLUS CAP 10/7:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 7,00 mg

Excipientes: pellets de azúcar 42,57 mg, povidona 7,00 mg, etilcelulosa N20 4,46 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 1,91 mg, trietilcitrate 0,70 mg, dióxido de silicio coloidal 0,50 mg, Cellactose 80 36,50 mg, almidón pregelatinizado 2,50 mg, estearato de magnesio 0,50 mg.

(Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0,042 mg, agua 10,080 mg, gelatina 52,878 mg)

- ENDOCLAR PLUS CAP 10/14:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 14,00 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.

(Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0,042 mg, agua 10,080 mg, gelatina 52,878 mg)

- ENDOCLAR PLUS CAP 10/21:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 21,00 mg

Excipientes: pellets de azúcar 127,70 mg, povidona 21,00 mg, etilcelulosa N20 13,37 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 5,73 mg, trietilcitrate 2,11 mg, dióxido de silicio coloidal 0,50 mg, Cellactose 80 36,50 mg, almidón pregelatinizado 2,50 mg, estearato de magnesio 0,50 mg.

(Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0,050 mg, agua 12,160 mg, gelatina 63,790 mg)

- ENDOCLAR PLUS CAP 10/28:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

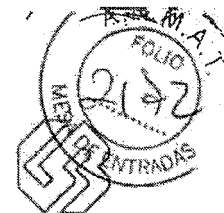
Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2018-40033375-APN-DERM#ANMAT

Apoderado

página 1 de 11



BALIARDA S.A.

Memantine clorhidrato 28,00 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.

(Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0,050 mg, agua 12,160 mg, gelatina 63,790 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 10 mg de donepecilo, una vez al día.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

- 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. 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. No hay evidencia de que donepecilo previene o disminuye la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

- Memantine clorhidrato:

La constante activación de los receptores N-metil-D aspartato (NMDA) del sistema nervioso central (SNC) por el aminoácido excitatorio glutamato ha sido asociada a contribuir a la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer. Memantine es un antagonista no competitivo y de afinidad moderada de los receptores NMDA.

No hay evidencia de que memantine previene o disminuye la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

FARMACOCINÉTICA:

La combinación a dosis fija de memantine liberación prolongada y donepecilo, resultó bioequivalente a la administración conjunta de memantine liberación prolongada y donepecilo. La exposición (ABC y C_{max}) de memantine y donepecilo luego de la administración de la combinación a dosis fija, con y sin ayuno, fue similar. Asimismo, en voluntarios sanos, la exposición de memantine y donepecilo luego de la administración de la combinación en cápsulas enteras o del contenido de la misma espolvoreado sobre puré de manzana, fue similar.

- Donepecilo clorhidrato:

Absorción: donepecilo es bien absorbido, siendo la biodisponibilidad oral relativa del 100%. Tras la administración oral de donepecilo, la C_{max} se alcanza aproximadamente a las 3-4 horas de la toma. La

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

página 2 de 11

IP-2018-40033373-APNDERM#ANMAT



BALIARDA S.A.

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 15 días desde el inicio del tratamiento.

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 absorción de donepecilo clorhidrato.

Distribución: el volumen de distribución en el estado estacionario es de 12 – 16 l/kg. Donepecilo se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas (principalmente a albúmina y α_1 -glucoproteína-ácida).

Metabolismo / eliminación: donepecilo se excreta en la orina intacto y bajo la forma de múltiples metabolitos, resultantes de la biotransformación hepática a través del CYP2D6 y CYP3A4, y posterior glucuronización. Dos de los cuatro metabolitos principales son activos. Después de la administración de donepecilo marcado con C^{14} , la radioactividad plasmática (expresada como porcentaje de la dosis administrada) se recuperó en plasma como donepecilo intacto (53%) y 6-O-desmetil donepecilo (11%), con similar actividad que donepecilo clorhidrato. Aproximadamente el 57 % de la radioactividad total administrada se recupera en orina y el 15% se recupera en materia fecal, en un período de 10 días, sugiriendo biotransformación y excreción urinaria como las rutas primarias de eliminación. La vida media de eliminación es aproximadamente de 70 horas. De la radioactividad recuperada en orina, 17% corresponde a donepecilo.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: las concentraciones plasmáticas medias de donepecilo clorhidrato, en pacientes de edad avanzada con enfermedad de Alzheimer, son comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos.

Insuficiencia renal: en pacientes con enfermedad renal de moderada a severa ($Cl_{Cr} < 18$ ml/min/ $1,73$ m²) no se ve afectado el clearance renal de donepecilo.

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

- Memantine clorhidrato:

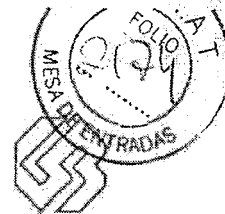
Se absorbe bien tras la administración oral y tiene una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica. Se excreta principalmente inalterado en la orina y tiene una vida media de eliminación terminal de unas 60-80 horas. En un estudio que comparó la dosis de 28 mg de memantine clorhidrato de 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% mayores, respectivamente, para el régimen terapéutico con memantine clorhidrato de liberación prolongada.

Absorción: tras la administración de múltiples dosis de memantine clorhidrato de liberación prolongada, la C_{max} se produce 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 entera o del contenido de la misma

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

página 3 de 11



BALIARDA S.A.

espolvoreado sobre puré de manzana. La administración de una dosis única de memantine clorhidrato simultánea con alimentos no influye sobre la absorción. Sin embargo, la C_{max} se alcanza 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 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-hidroxilado, 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 $ABC_{0-\infty}$ se 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 se 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 (basados en ABC y la C_{max}) en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos. Sin embargo, la vida media de eliminación terminal se 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.

Pacientes de edad avanzada: la farmacocinética de memantine en pacientes de edad avanzada es comparable a la de pacientes jóvenes.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

ENDOCLAR PLUS CAP no constituye un tratamiento de inicio de la enfermedad de Alzheimer.

La dosis recomendada es 1 cápsula de ENDOCLAR PLUS CAP 10/28, una vez al día.

-Pacientes estabilizados sólo con donepecilo:

La dosis inicial es 1 cápsula de ENDOCLAR PLUS CAP 10/7, una vez al día. Esta dosis puede incrementarse de a 7 mg de memantine clorhidrato por semana, en función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 1 cápsula de ENDOCLAR PLUS CAP 10/28, una vez al día.

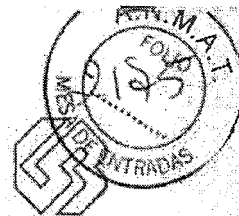
ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2018-40033375-APN-DEMA#ANMAT

página 4 de 11

SECRETARÍA DE SALUD
DIRECTOR GENERAL DE REGISTRO
N° 12227



BALIARDA S.A.

La dosis máxima es 1 cápsula de ENDOCLAR PLUS CAP 10/28, una vez al día.

-Pacientes estabilizados con donepecilo y memantine:

Pacientes estabilizados con memantine (20 mg/día de liberación inmediata o 28 mg/día de liberación prolongada) y donepecilo (10 mg/día), pueden cambiar a 1 cápsula de ENDOCLAR PLUS CAP 10/28, una vez al día.

Se debe iniciar el tratamiento con ENDOCLAR PLUS CAP, el día siguiente de la última dosis, de memantine y donepecilo, administrados por separado.

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

Poblaciones especiales:

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

En pacientes con insuficiencia renal severa, estabilizados sólo con donepecilo (10 mg/día), la dosis inicial recomendada es 1 cápsula de ENDOCLAR PLUS CAP 10/7, una vez al día. -Esta dosis puede incrementarse semanalmente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 1 cápsula de ENDOCLAR PLUS CAP 10/14, una vez al día. Pacientes con insuficiencia renal severa ($Cl_{Cr} = 5-29$ ml/min) estabilizados con memantine clorhidrato (10 mg/día liberación inmediata ó 14 mg/día liberación prolongada) y donepecilo clorhidrato (10 mg/día), pueden iniciar el tratamiento con 1 cápsula de ENDOCLAR PLUS CAP 10/14, una vez al día.

Insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda el uso de ENDOCLAR PLUS CAP.

Modo de administración:

Las cápsulas deben ser ingeridas por la noche y pueden administrarse con o fuera de las comidas.

Las cápsulas pueden administrarse enteras sin dividir, masticar o triturar o se pueden abrir y espolvorear el contenido sobre puré de manzana. Se debe ingerir el contenido total de la cápsula sin masticar. La dosis no debe ser dividida.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a memantine clorhidrato, a donepecilo clorhidrato, a los derivados de la piperidina o a cualquiera de los componentes del producto. Insuficiencia hepática severa.

ADVERTENCIAS:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados (como DSM IV o NINCDS-ADRDA).

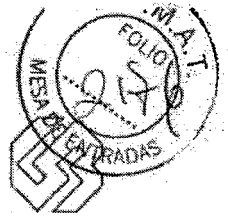
Anestesia: donepecilo, a través de su actividad anticolinesterásica, podría exagerar la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2018-40033375-APN-DERM#ANMAT

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

Sistema cardiovascular: debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (como bradicardia, 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 (como bloqueo sinoauricular o aurículoventricular). Se han reportado casos de síncope en asociación con el uso 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. Los estudios clínicos con donepecilo no mostraron un incremento, comparado con placebo, en la incidencia de úlcera péptica o de hemorragia gastrointestinal. Por lo tanto, durante el tratamiento con ENDOCLAR PLUS CAP será necesario un monitoreo de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras gástricas (como pacientes con antecedentes de úlcera o que reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos).

Como una consecuencia predecible de las propiedades farmacológicas de donepecilo clorhidrato, pueden presentarse diarrea, náuseas y vómitos. En la mayoría de los casos, estas reacciones adversas han sido leves y transitorias (1 a 3 semanas de duración) y desaparecieron en el transcurso del tratamiento.

Sistema genitourinario: como todos los fármacos colinomiméticos, donepecilo puede causar obstrucción del vaciado vesical.

Todos aquellos factores que incrementen el pH urinario (como modificaciones radicales del régimen alimentario, ingesta importante de alcalinizantes, acidosis tubular renal, infección severa de las vías urinarias debida al género *Proteus*) pueden disminuir la eliminación urinaria de memantine e incrementar sus niveles plasmáticos.

Sistema nervioso: se cree que los agentes colinomiméticos, incluyendo donepecilo, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las mismas pueden ser causadas como consecuencia de la enfermedad de Alzheimer.

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

PRECAUCIONES:

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.

Poblaciones especiales:

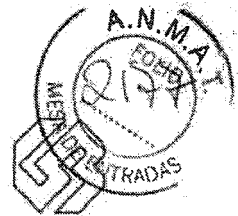
Embarazo: no habiendo estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, el producto debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos.

ALEJANDRO SARAFOLU

IF-2018-40033375-APN-DERM#ANMAT

Apoderado

página 6 de 11



BALIARDA S.A.

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 de edad avanzada: los estudios clínicos de memantine clorhidrato y de donepecilo clorhidrato no revelaron una diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas entre pacientes mayores o menores de 65 años.

Uso en pacientes pediátricos: no se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes pediátricos.

Interacciones medicamentosas:

Donepecilo clorhidrato:

Efectos de otras drogas sobre el metabolismo de donepecilo: *in vitro* los inhibidores de CYP3A4 (como ketoconazol) y CYP2D6 (como quinidina), inhiben el metabolismo de donepecilo. El significado clínico de esta inhibición se desconoce. Inductores de CYP3A4 (como fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina, fenobarbital) podrían incrementar el índice de eliminación de donepecilo.

Estudios farmacocinéticos demostraron que la administración de donepecilo clorhidrato no se ve afectada significativamente por la administración conjunta con digoxina o cimetidina.

En un estudio *in vitro* se observó que donepecilo no es sustrato de la glicoproteína P.

Efecto de donepecilo clorhidrato sobre el metabolismo de otras drogas: según estudios *in vitro*, donepecilo clorhidrato a concentraciones clínicamente significativas no ejerce inhibición de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19. Asimismo, donepecilo clorhidrato no afecta la farmacocinética de teofilina, cimetidina, warfarina, digoxina y ketoconazol.

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

Uso de donepecilo con agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa: cuando los inhibidores de la colinesterasa, incluyendo donepecilo clorhidrato, se administran concomitantemente con succinilcolina, bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos (como betanecol), se puede esperar un efecto sinérgico.

Drogas con elevada unión a proteínas: según estudios *in vitro*, donepecilo clorhidrato en concentraciones de 0,3-10 µg/ml no afecta la unión de furosemida, digoxina y warfarina a la albúmina. Asimismo, la unión de donepecilo clorhidrato a albúmina no se ve afectada por las mismas.

Memantine clorhidrato:

Uso de memantine con otros antagonistas de receptores NMDA: el uso concomitante de memantine y otros antagonistas NMDA (como amantadina, ketamina y dextrometorfano) no ha sido sistemáticamente evaluado. No obstante, se debe utilizar con precaución.

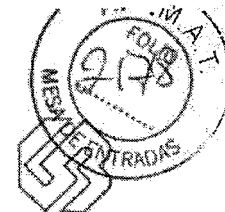
Uso de memantine con drogas que alcalinizan la orina: el clearance renal de memantine se reduce hasta un 80% cuando se alcaliniza la orina hasta un pH= 8,0-. Por lo tanto, la alteración del pH de la orina hacia la

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

página 7 de 11

IF-2018-40033375-APN-DERM#ANMAT



BALIARDA S.A.

condición alcalina puede llevar a una acumulación de la droga con un posible incremento de las reacciones adversas. El pH urinario puede ser modificado por la dieta, la administración de drogas (como inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y por la condición clínica del paciente (como acidosis tubular renal, infección severa del tracto urinario). En consecuencia, se recomienda precaución durante el tratamiento con memantine en dichas condiciones.

Uso de memantine con inhibidores de la colinesterasa: la administración conjunta de memantine con inhibidores de la colinesterasa, no afectó la farmacocinética de ningún componente. Asimismo, memantine no afectó la inhibición de la colinesterasa por donepecilo.

Efecto de memantine sobre el metabolismo de otras drogas: estudios *in vitro* indican que a concentraciones superiores a las terapéuticas, memantine no induce las isoenzimas del CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5). Por lo tanto, no se esperan interacciones farmacocinéticas con drogas metabolizadas por dichas isoenzimas.

Además, se han realizado estudios farmacocinéticos que evaluaron la interacción de memantine con warfarina y bupropión. Memantine no afectó la farmacocinética del bupropión, ni de su metabolito hidroxibupropión, como tampoco afectó la farmacocinética ni la farmacodinamia de warfarina (RIN).

Efecto de otras drogas sobre memantine: memantine se excreta por vía renal, por lo tanto las drogas que son sustratos o inhibidores del CYP450 no alteran la farmacocinética de memantine.

Drogas eliminadas por mecanismos renales: la coadministración de memantine con drogas que comparten el mismo mecanismo de eliminación (como hidroclorotiazida, triamtereno, metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, nicotina) puede causar niveles plasmáticos alterados de ambas drogas. Sin embargo, la administración concomitante de memantine clorhidrato con triamtereno, hidroclorotiazida no afectó la biodisponibilidad de las primeras dos, pero disminuyó un 20% la biodisponibilidad de hidroclorotiazida. Al administrar concomitantemente memantine clorhidrato con gliburida y metformina no se vio afectada la farmacocinética ni la farmacodinamia de ninguna de las tres drogas.

Drogas con elevada unión a proteínas: debido a que memantine presenta baja unión a proteínas, es poco probable la interacción con drogas que presentan elevada unión a proteínas plasmáticas (como warfarina, digoxina).

REACCIONES ADVERSAS:

Donepecilo clorhidrato:

Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del medicamento: en estudios clínicos controlados, las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento afectaron al 12% de los pacientes tratados con donepecilo clorhidrato vs el 7% de los pacientes del grupo placebo.

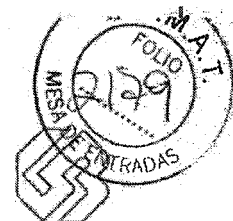
Las reacciones adversas más comúnmente reportadas que llevaron a la discontinuación del tratamiento (con una incidencia $\geq 2\%$ y dos veces la frecuencia observada con placebo), fueron: anorexia, náuseas, diarrea, infección del tracto urinario.

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2018-40033375-APN-DERM#ANMAT

Apoderado

página 8 de 11



BALIARDA S.A.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa tratados con donepecilo clorhidrato (con una incidencia $\geq 5\%$ y dos veces la frecuencia observada con placebo), fueron: diarrea, anorexia, vómitos, náusea, equimosis.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, fueron: insomnio, calambre muscular, fatiga.

Las reacciones adversas reportadas con una incidencia $\geq 2\%$ y superior a placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa, fueron:

Cardiovasculares: síncope, hipertensión, hemorragia.

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

Músculoesqueléticas: artritis, dolor de espalda.

Neurológicas: mareo, somnolencia.

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

Urogenitales: incontinencia urinaria.

Dermatológicas: eczema.

Otras: cefalea, dolor, accidentes, fiebre, infección, dolor de pecho.

Reportes postcomercialización: desde la introducción de donepecilo clorhidrato en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (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.

Memantine clorhidrato:

Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento: en estudios clínicos placebo-controlados, las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento afectaron al 10% de los pacientes tratados con 28 mg/día de memantine liberación prolongada vs el 6% de los pacientes del grupo placebo. Mareo fue la reacción adversa más comúnmente observada (1,5%) que llevó a la discontinuación del tratamiento.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa tratados con memantine clorhidrato de liberación prolongada (con una incidencia $\geq 5\%$ y superior a placebo), fueron: cefalea, diarrea, mareo.

Las reacciones adversas reportadas con una incidencia $\geq 2\%$ y superior a placebo, fueron:

Neurológicas: somnolencia.

Psiquiátricas: reacción agresiva, ansiedad, depresión.

Cardiovasculares: hipertensión, hipotensión.

Gastrointestinales: constipación, vómitos, dolor abdominal.

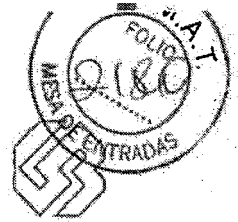
Metabólicas y Nutricionales: aumento de peso.

IF-2018-40033375-APN D

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apodado

página 9 de 11



BALIARDA S.A.

Musculoesqueléticas: dolor de espalda.

Urinarias: incontinencia urinaria.

Otras: síndrome gripal.

Reportes postcomercialización: desde la introducción de memantine clorhidrato 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, púrpura trombocitopénica trombótica.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Donepecilo clorhidrato:

Las sobredosis con inhibidores de la colinesterasa pueden causar crisis colinérgicas caracterizadas por náusea severa, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso, convulsiones. Asimismo, es posible que se produzca debilidad muscular progresiva que puede causar la muerte si la misma compromete los músculos respiratorios.

Tratamiento: en caso de sobredosificación, se recomienda instaurar un tratamiento sintomático y de soporte. Considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas. Anticolinérgicos terciarios (como atropina), pueden utilizarse como antídoto para la sobredosis con donepecilo clorhidrato. 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 (como glucopirrolato. Se desconoce si donepecilo clorhidrato y/o sus metabolitos pueden extraerse por hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración.

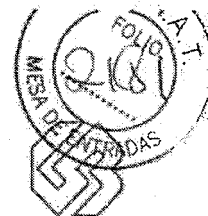
Memantine clorhidrato:

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, mareo, cambios en el electrocardiograma, aumento de la presión arterial, letargo, pérdida de la conciencia, psicosis, inquietud, 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 20 g de memantine en combinación con hipoglucemiantes, reportándose: coma, diplopía y agitación. El paciente se recuperó posteriormente.

Otro caso informado, fue el de un paciente que ingirió 112 mg/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.

ALEJANDRO SARAFUGLU IF-2018-40033375-APN

Apoderado



BALIARDA S.A.

No se han reportado casos fatales por sobredosis con memantine. Muy raramente, se ha reportado un caso fatal por sobredosis con memantine y múltiples drogas. Sin embargo, se desconoce la relación entre memantine y el resultado fatal.

Tratamiento: no se conoce un antídoto específico para memantine. En caso de sobredosificación, se recomienda instaurar un tratamiento sintomático y de soporte. Considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas. La eliminación de memantine puede incrementarse mediante la acidificación de la orina.

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.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 58.132

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2018-40033375-APN... ANMAT

Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40033375-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Agosto de 2018

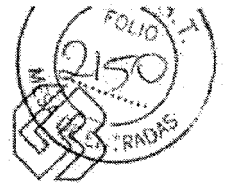
Referencia: 12708-17-1 PROSPECTO CAP LIB PROL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.17 10:31:59 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.17 10:32:00 -03'00'



BALIARDA S.A.

Proyecto

Información para el paciente

ENDOCLAR PLUS 10/7 – 10/14 – 10/21 – 10/28

DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg

MEMANTINE CLORHIDRATO 7 / 14 / 21 / 28 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

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 ENDOCLAR PLUS?

Contiene dos sustancias:

- *Donepecilo*, pertenece a la familia de los medicamentos denominados inhibidores de la colinesterasa y se utiliza para tratar la demencia en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Mejora las funciones mentales (como memoria, atención, el razonamiento y habilidades relacionadas con el lenguaje, interacción social y desempeño cotidiano). Donepecilo puede mejorar la capacidad de pensar y recordar, o retrasar la pérdida de estas capacidades.

- *Memantine*, pertenece al grupo de los medicamentos denominados antagonistas de los receptores NMDA y se utiliza para tratar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Funciona al reducir la actividad anormal en el cerebro y mejorando la capacidad para pensar y recordar. Asimismo, puede desacelerar la pérdida de estas capacidades en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

¿En qué pacientes está indicado el uso de ENDOCLAR PLUS?

ENDOCLAR PLUS está indicado para el tratamiento de demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo en pacientes con tratamiento ya establecido con 10 mg de donepecilo, una vez al día.

¿En qué casos no debo tomar ENDOCLAR PLUS?

No debe tomarlo si usted:

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

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

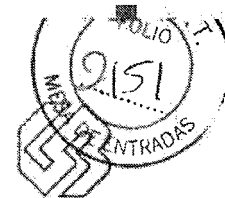
Sí, usted debe informarle si:

-Va a ser sometido a alguna cirugía o práctica médica que requiera el uso de anestesia.

-Padece alguna enfermedad cardíaca o presenta bradicardia o síncope.

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2018-40033815-APN-DEBAMCA



BALIARDA S.A.

- Tiene o ha tenido antecedentes de úlcera gástrica o problemas gástricos.
- Se encuentra bajo tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroides (como ibuprofeno, flurbiprofeno).
- Presenta diarrea, náuseas y vómitos.
- Tuvo o tiene dificultad para orinar o infecciones severas de las vías urinarias.
- Presenta convulsiones.
- Posee antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

¿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 ENDOCLAR PLUS 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. Esto es importante ya que tanto donepecilo como memantine pueden afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción de donepecilo y/o memantine. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como: amantadina, ketamina, dextrometorfano, alcalinizantes urinarios (como acetazolamida, bicarbonato de sodio), ketoconazol, quinidina, nicotina, ranitidina, cimetidina, metformina, triamtereno, hidroclorotiazida, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina, fenobarbital, anticolinérgicos (como bromuro de ipratropio, tiotropio), agentes colinómiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa (como succinilcolina, betanecol).

¿Qué dosis debo tomar de ENDOCLAR PLUS 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 ENDOCLAR PLUS sólo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente que la ingesta del fármaco se realice en forma correcta.

ENDOCLAR PLUS no constituye un tratamiento de inicio de la enfermedad de Alzheimer.

-Pacientes estabilizados sólo con donepecilo:

La dosis inicial es 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/7, una vez al día. Esta dosis puede incrementarse de a 7 mg de memantine clorhidrato por semana, en función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/28, una vez al día.

La dosis máxima es 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/28, una vez al día.

-Pacientes estabilizados con donepecilo y memantine:

Pacientes estabilizados con memantine (20 mg/día de liberación inmediata o 28 mg/día de liberación prolongada) y donepecilo (10 mg/día), pueden cambiar a 1 comprimido de ENDOCLAR PLUS 10/28, una vez al día.

Se debe iniciar el tratamiento con ENDOCLAR PLUS el día siguiente de la última dosis de memantine y

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2018-40033815-APN-DERM#ANMAT

J. Marcelo G. Tasso

Apoderado

página 2 de 5



BALIARDA S.A.

donepecilo, administrados por separado.

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

Si usted padece insuficiencia renal leve a moderada, no es necesario modificar la dosis. Si usted padece insuficiencia renal severa, posiblemente su médico le modifique la dosis.

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

Si usted padece de insuficiencia hepática leve a moderada, no es necesario modificar la dosis. Si usted padece de insuficiencia hepática severa, no se recomienda el uso de ENDOCLAR PLUS.

¿Cómo debo tomar ENDOCLAR PLUS?

ENDOCLAR PLUS debe ingerirse por la noche y puede tomarse con o fuera de las comidas.

Los comprimidos recubiertos de liberación prolongada pueden 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 ENDOCLAR PLUS?

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

¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con ENDOCLAR PLUS?

Como todos los medicamentos, ENDOCLAR PLUS puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el uso de donepecilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa, fueron: diarrea, anorexia, vómitos, náusea, equimosis.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el uso de donepecilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, fueron: insomnio, calambre muscular, fatiga.

Otras reacciones adversas observadas con menor frecuencia con el uso de donepecilo, fueron: hipertensión, hemorragia, síncope, deshidratación, artritis, dolor de espalda, mareo, somnolencia, depresión, nerviosismo, alucinaciones, confusión, desorden de personalidad, labilidad emocional, incontinencia urinaria, eczema, dolor, accidentes, fiebre, dolor de pecho, infección.

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2018-40033815-APN-DERM#ANMAT

Dr. Marcelo G. Tardito
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAYO 2018



BALIARDA S.A.

Algunas reacciones adversas reportadas durante la comercialización de donepecilo, fueron: dolor abdominal, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco, hepatitis, pancreatitis, rash, síndrome neuroléptico maligno.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el uso de memantine en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa, fueron: cefalea, diarrea, mareo.

Con menor frecuencia se ha observado: somnolencia, reacción agresiva, ansiedad, depresión, hipertensión, hipotensión, constipación, dolor abdominal, aumento de peso, vómitos, dolor de espalda, incontinencia urinaria, síndrome gripal.

Algunas reacciones adversas reportadas durante la comercialización de memantine, fueron: pancreatitis, insuficiencia renal aguda, síndrome de Stevens-Johnson, ideación suicida, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatitis.

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

¿Cómo debo conservar ENDOCLAR PLUS?

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 ENDOCLAR PLUS 10/7 contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 7,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada 136,10 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 228,00 mg, estearato de magnesio 7,40 mg, Cellactose 80 219,55 mg, óxido férrico amarillo 0,25 mg, almidón pregelatinizado 14,00 mg, dióxido de silicio coloidal 0,70 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 4,47 mg, polietilenglicol 6000 2,24 mg, propilenglicol 2,32 mg, povidona 0,89 mg, talco 6,71 mg, dióxido de titanio 3,35 mg, laca azul brillante 29,84% 0,02 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de ENDOCLAR PLUS 10/14 contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 14,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada 136,10 mg, dióxido de silicio coloidal 0,70 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 228,00 mg, estearato de magnesio 7,40 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 4,45 mg, almidón pregelatinizado 14,00 mg, Cellactose 80 219,55 mg, talco 6,68 mg, dióxido de titanio 3,34 mg, polietilenglicol 6000 2,23 mg, propilenglicol 2,31 mg, povidona 0,89 mg, óxido férrico amarillo 0,36 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de ENDOCLAR PLUS 10/21 contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

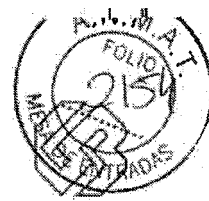
ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2018-40033815-APN-DERM#ANMAT

Jr. Marcelo G. Tas...

CO-ORDINADOR TECNICO

...



BALIARDA S.A.

Memantine clorhidrato 21,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada 136,10 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 228,00 mg, estearato de magnesio 7,40 mg, Cellactose 80 219,55 mg, óxido férrico amarillo 0,79 mg, almidón pregelatinizado 14,00 mg, dióxido de silicio coloidal 0,70 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 4,35 mg, polietilenglicol 6000 2,18 mg, propilenglicol 2,26 mg, povidona 0,87 mg, talco 6,53 mg, dióxido de titanio 3,27 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de ENDOCLAR PLUS 10/28 contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 28,00 mg

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada 136,10 mg, dióxido de silicio coloidal 0,70 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 228,00 mg, estearato de magnesio 7,40 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 3,93 mg, almidón pregelatinizado 14,00 mg, Cellactose 80 219,55 mg, talco 5,89 mg, dióxido de titanio 2,95 mg, polietilenglicol 6000 1,96 mg, propilenglicol 2,03 mg, povidona 0,79 mg, óxido férrico amarillo 2,70 mg.

Contenido del envase:

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

ENDOCLAR PLUS 10/7: Comprimidos redondos, de color celeste.

ENDOCLAR PLUS 10/14: Comprimidos oblongos color amarillo claro.

ENDOCLAR PLUS 10/21: Comprimidos redondos, de color amarillo.

ENDOCLAR PLUS 10/28: Comprimidos oblongos color amarillo oscuro.

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

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de ENDOCLAR PLUS en la página web de Baliarda: 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. 58.132

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.


Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2018-40033815-APN-DEBENEGATAMAT

Apoederado


CO-DIRECTOR TÉCNICO
ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40033815-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Agosto de 2018

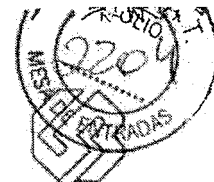
Referencia: 12708-17-1 INFORMACIÓN PACIENTE4 COMP REC LIB PROL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.17 10:32:54 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.17 10:32:56 -03'00'



BALIARDA S.A.

Proyecto

Información para el paciente

ENDOCLAR PLUS CAP 10/7 – 10/14 – 10/21 – 10/28

DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg

MEMANTINE CLORHIDRATO 7 / 14 / 21 / 28 mg

Cápsulas de liberación prolongada

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

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 ENDOCLAR PLUS CAP?

Contiene dos sustancias:

- *Donepecilo*, pertenece a la familia de los medicamentos denominados inhibidores de la colinesterasa y se utiliza para tratar la demencia en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Mejora las funciones mentales (como memoria, atención, el razonamiento y habilidades relacionadas con el lenguaje, interacción social y desempeño cotidiano). Donepecilo puede mejorar la capacidad de pensar y recordar, o retrasar la pérdida de estas capacidades.

- *Memantine*, pertenece al grupo de los medicamentos denominados antagonistas de los receptores NMDA y se utiliza para tratar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Funciona al reducir la actividad anormal en el cerebro y mejorando la capacidad para pensar y recordar. Asimismo, puede desacelerar la pérdida de estas capacidades en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

¿En qué pacientes está indicado el uso de ENDOCLAR PLUS CAP?

ENDOCLAR PLUS CAP está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo en pacientes con tratamiento ya establecido con 10 mg de donepecilo, una vez al día.

¿En qué casos no debo tomar ENDOCLAR PLUS CAP?

No debe tomarlo si usted:

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

- Tiene problemas hepáticos severos.

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

Sí, usted debe informarle si:

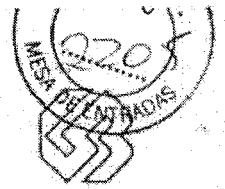
- Va a ser sometido a alguna cirugía o práctica médica que requiera el uso de anestesia.

- Padece alguna enfermedad cardíaca o presenta bradicardia o síncope.

ALEJANDRO SARAFUOLU

IF-2018-40034074-APN DE 10/10/18

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12852 T



BALIARDA S.A.

- Tiene o ha tenido antecedentes de úlcera gástrica o problemas gástricos.
- Se encuentra bajo tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroides (como ibuprofeno, flurbiprofeno).
- Presenta diarrea, náuseas y vómitos.
- Tuvo o tiene dificultad para orinar o infecciones severas de las vías urinarias.
- Presenta convulsiones.
- Posee antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

¿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 ENDOCLAR PLUS 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. Esto es importante ya que tanto donepecilo como memantine pueden afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción de donepecilo y/o memantine. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como: como amantadina, ketamina, dextrometorfano, alcalinizantes urinarios (como acetazolamida, bicarbonato de sodio), ketoconazol, quinidina, nicotina, ranitidina, cimetidina, metformina, triamtereno, hidroclorotiazida, 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 ENDOCLAR PLUS 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 ENDOCLAR PLUS CAP sólo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente que la ingesta del fármaco se realice en forma correcta.

ENDOCLAR PLUS CAP no constituye un tratamiento de inicio de la enfermedad de Alzheimer.

-Pacientes estabilizados sólo con donepecilo:

La dosis inicial es 1 cápsula de ENDOCLAR PLUS CAP 10/7, una vez al día. Esta dosis puede incrementarse de a 7 mg de memantine clorhidrato por semana, en función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 1 cápsula de ENDOCLAR PLUS CAP 10/28, una vez al día.

La dosis máxima es 1 cápsula de ENDOCLAR PLUS CAP 10/28, una vez al día.

-Pacientes estabilizados con donepecilo y memantine:

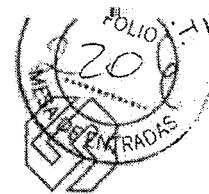
Pacientes estabilizados con memantine (20 mg/día de liberación inmediata o 28 mg/día de liberación prolongada) y donepecilo (10 mg/día), pueden cambiar a 1 cápsula de ENDOCLAR PLUS CAP 10/28, una vez al día.

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2018-40034074-APN-EDERM#A

Apoderado

Dr. Marcelo G. Jasson
Co-Director Técnico
No. 12527



BALIARDA S.A.

Se debe iniciar el tratamiento con ENDOCLAR PLUS CAP, el día siguiente de la última dosis, de memantine y donepecilo, administrados por separado.

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

Si usted padece insuficiencia renal leve a moderada, no es necesario modificar la dosis. Si usted padece insuficiencia renal severa, posiblemente su médico le modifique la dosis.

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

Si usted padece de insuficiencia hepática leve a moderada, no es necesario modificar la dosis. Si usted padece de insuficiencia hepática severa, no se recomienda el uso de ENDOCLAR PLUS CAP.

¿Cómo debo tomar ENDOCLAR PLUS CAP?

ENDOCLAR PLUS CAP debe ingerirse por la noche y puede tomarse con o fuera de las comidas.

Las cápsulas pueden ingerirse enteras y sin dividir, masticar o triturar o se pueden abrir y espolvorear el contenido sobre puré de manzana. Se debe ingerir el contenido total de la cápsula sin masticar. 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 ENDOCLAR PLUS CAP?

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

¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con ENDOCLAR PLUS CAP?

Como todos los medicamentos, ENDOCLAR PLUS CAP puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el uso de donepecilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa, fueron: diarrea, anorexia, vómitos, náusea, equimosis.

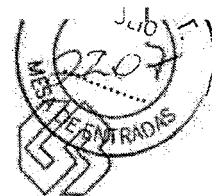
Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el uso de donepecilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, fueron: insomnio, calambre muscular, fatiga.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

página 3 de 5

IF-2018-40034074-APN-DESM#ANU Tassone
Dr. Marcelo Tassone
C.D. Director Técnico
No 12827



BALIARDA S.A.

Otras reacciones adversas observadas con menor frecuencia con el uso de donepecilo, fueron: hipertensión, hemorragia, síncope, deshidratación, artritis, dolor de espalda, mareo, somnolencia, depresión, nerviosismo, alucinaciones, confusión, desorden de personalidad, labilidad emocional, incontinencia urinaria, eczema, dolor, accidentes, fiebre, dolor de pecho, infección.

Algunas reacciones adversas reportadas durante la comercialización de donepecilo, fueron: dolor abdominal, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco, hepatitis, pancreatitis, rash, síndrome neuroléptico maligno.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el uso de memantine en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa, fueron: cefalea, diarrea, mareo. Con menor frecuencia se ha observado: somnolencia, reacción agresiva, ansiedad, depresión, hipertensión, hipotensión, constipación, dolor abdominal, aumento de peso, vómitos, dolor de espalda, incontinencia urinaria, síndrome gripal.

Algunas reacciones adversas reportadas durante la comercialización de memantine, fueron: pancreatitis, insuficiencia renal aguda, síndrome de Stevens-Johnson, ideación suicida, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatitis.

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

¿Cómo debo conservar ENDOCLAR PLUS 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 ENDOCLAR PLUS CAP 10/7 contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 7,00 mg

Excipientes: pellets de azúcar 42,57 mg, povidona 7,00 mg, etilcelulosa N20 4,46 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 1,91 mg, trietilcitrate 0,70 mg, dióxido de silicio coloidal 0,50 mg, Cellactose 80 36,50 mg, almidón pregelatinizado 2,50 mg, estearato de magnesio 0,50 mg.

(Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0,042 mg, agua 10,080 mg, gelatina 52,878 mg)

Cada cápsula de liberación prolongada de ENDOCLAR PLUS CAP 10/14 contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 14,00 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.

(Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0,042 mg, agua 10,080 mg, gelatina 52,878 mg)

ALEJANDRO SARAFUGLE

IF-2018-40034074-APN-DERM-4 S. Jassone
Dr. Mercedes S. Jassone
C. Director Técnico
Matrícula N° 1227



BALIARDA S.A.

Cada cápsula de liberación prolongada de ENDOCLAR PLUS CAP 10/21 contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 21,00 mg

Excipientes: pellets de azúcar 127,70 mg, povidona 21 mg, etilcelulosa N20 13,37 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 5,73 mg, trietilcitrato 2,11 mg, dióxido de silicio coloidal 0,50 mg, Cellactose 80 36,50 mg, almidón pregelatinizado 2,50 mg, estearato de magnesio 0,50 mg.

(Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0,050 mg, agua 12,160 mg, gelatina 63,790 mg)

Cada cápsula de liberación prolongada de ENDOCLAR PLUS CAP 10/28 contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg

Memantine clorhidrato 28,00 mg

Excipientes: pellets de azúcar 170,26 mg, povidona 28,00 mg, etilcelulosa N20 17,82 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 7,64 mg, trietilcitrato 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.

(Composición de la cápsula: dióxido de titanio 0,050 mg, agua 12,160 mg, gelatina 63,790 mg)

Contenido del envase:

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

Cápsulas color blanco.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de ENDOCLAR PLUS CAP en la página web de Baliarda: 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. 58.132

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2018-40034074-APN
Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Solicitante Técnico
Matrícula N.º 4427



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-40034074-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Agosto de 2018

Referencia: 12708-17-1 INFORMACIÓN PACIENTE CAPSULAS LIB PROL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.17 10:33:33 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.17 10:33:33 -03'00'