



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 6636
28 SEP 2011
BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012517-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para las presentaciones multiempaque para las Especialidades Medicinales denominadas NEUROPLUS DUAL 20/5 - NEUROPLUS DUAL 20/10 / MEMANTINE - DONEPECILO, aprobada por Certificados N° 47.363 y 50.610.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

9
MB



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Que a fojas 137 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para los kits multiempaques para las Especialidades Medicinales denominadas NEUROPLUS DUAL 20/5 y NEUROPLUS DUAL 20/10 / MEMANTINE - DONEPECILO, aprobada por Certificados N° 47.363 y 50.610 y Disposición N° 4681/11, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 84 a 125.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de las Disposición autorizante ANMAT N° 4681/11 los prospectos autorizados por las fojas 84 a 97, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

61

9

MB



DISPOSICIÓN N° **6636**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ARTICULO 3º. - Acéptanse los textos de los Anexos de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y los que deberán agregarse a los Certificados N° 47.363 y 50.610 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012517-11-6

DISPOSICIÓN N° **6636**

nc

WB

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**6636**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.363 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: (Kit multiempaque) NEUROPLUS DUAL 20/5 y NEUROPLUS DUAL 20/10 / MEMANTINE - DONEPECILO.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4681/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004479-11-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos (Kit multiempaque).	Anexo de Disposición N° 4681/11.-	Prospectos de fs. 84 a 125, corresponde desglosar de fs. 84 a 97.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BALIARDA S.A., Titular de los Certificados de Autorización N° 47.363 y 50.610 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ~~...~~ 28 SEP. 2011, del mes de

Expediente N° 1-0047-0000-012517-11-6

DISPOSICIÓN N° **6636**

nc

MB

9)

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6636** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.610 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s (Kit multiempaque): NEUROPLUS DUAL 20/5 y NEUROPLUS DUAL 20/10 / MEMANTINE - DONEPECILO.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4681/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004479-11-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos (Kit multiempaque):	Anexo de Disposición N° 4681/11.-	Prospectos de fs. 84 a 125, corresponde desglosar de fs. 84 a 97.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

MS

9



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

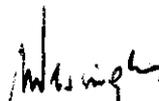
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BALIARDA S.A., Titular de los Certificados de Autorización N° 47.363 y 50.610 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{28 SEP 2011}, del mes de

Expediente N° 1-0047-0000-012517-11-6

DISPOSICIÓN N° **6636**

nc


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



Proyecto de Prospecto

NEUROPLUS DUAL 20/5 – 20/10**MEMANTINE 20 mg** Comprimidos recubierto ranurados**DONEPECILO 5/10 mg** Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA:- *NEUROPLUS DUAL 20/5:*

Cada comprimido recubierto ranurado de memantine 20 mg contiene:

Memantine clorhidrato 20,00 mg

Excipientes:

Ludipress 212,75 mg

Dióxido de silicio coloidal 1,25 mg

Croscarmelosa sódica 10,00 mg

Estearato de magnesio 3,00 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 1,89 mg

Polietilenglicol 6000 0,95 mg

Povidona 0,38 mg

Propilenglicol 0,98 mg

Talco 6,78 mg

Dióxido de titanio 1,89mg

Óxido férrico pardo 9 µg

Óxido férrico rojo 26 µg

Óxido férrico amarillo 91 µg

Cada comprimido recubierto de donepecilo 5 mg contiene:

Donepecilo clorhidrato 5,00 mg

Excipientes:

Dióxido de silicio coloidal 0,50 mg

Almidón pregelatinizado 8,00 mg

Cellactose 80 122,50 mg

Laca aluminica de azul brillante 8,9 µg

Estearato de magnesio 4,00 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 1,61 mg

Talco 1,61 mg

Dióxido de Titanio 0,81 mg

MB
Felisindo Rodriguez
 Apoderado

Leonardo Sillgardi
 Co-Director Técnico
 M.N. 13.478

Polietilenglicol 6000	0,81 mg
Propilenglicol	0,84 mg
Povidona	0,32 mg

- *NEUROPLUS DUAL 20/10:*

Cada comprimido recubierto ranurado de memantine 20 mg contiene:

Memantine clorhidrato	20,00 mg
-----------------------	----------

Excipientes:

Ludipress	212,75 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,25 mg
Croscarmelosa sódica	10,00 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,89 mg
Polietilenglicol 6000	0,95 mg
Povidona	0,38 mg
Propilenglicol	0,98 mg
Talco	6,78 mg
Dióxido de titanio	1,89mg
Óxido férrico pardo	9 µg
Óxido férrico rojo	26 µg
Óxido férrico amarillo	91 µg

Cada comprimido recubierto de donepecilo 10 mg contiene:

Donepecilo clorhidrato	10,00 mg
------------------------	----------

Excipientes:

Dióxido de silicio coloidal	0,70 mg
Almidón pregelatinizado	14,00 mg
Cellactose 80	149,78 mg
Laca aluminica de azul brillante	39 µg
Estearato de magnesio	5,50 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,61 mg
Talco	1,61 mg
Dióxido de Titanio	0,81 mg
Polietilenglicol 6000	0,81 mg
Propilenglicol	0,84 mg
Povidona	0,32 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:


Felisardo Rodríguez
 Apoderado


Leonardo Siligardi
 Co-Director Técnico
 M.N. 13.478

Memantine: Neuroprotector. Antidemencial.

Donepecilo: Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa.

INDICACIONES:

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

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados (por ejemplo DSM IV o NINDS-ADRDA)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

- Memantine:

El memantine es un inhibidor no competitivo de los receptores de Glutamato del subtipo NMDA, mecanismo por el cual inhibe el ingreso excesivo de calcio a la neurona, previniendo la neurotoxicidad.

Estudios in vitro han demostrado que memantine no afecta el bloqueo reversible de las acetilcolinesterasas inducido por donepecilo, galantamina o tacrina.

- Donepecilo:

El clorhidrato de donepecilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. A través de la inhibición de esta enzima refuerza las funciones colinérgicas en el SNC. El clorhidrato de donepecilo inhibe esta enzima, con una potencia más de 1000 veces superior que la de inhibición de la butirilcolinesterasa, enzima que se encuentra presente mayormente fuera del sistema nervioso central. La acetilcolinesterasa también se ha encontrado fuera del SNC, en las membranas eritrocitarias. La inhibición de la acetilcolinesterasa provocada por el clorhidrato de donepecilo en los hematíes está estrechamente correlacionada con sus efectos a nivel de la corteza cerebral. También se puede establecer una correlación significativa entre las tasas plasmáticas del clorhidrato de donepecilo, la inhibición de la acetilcolinesterasa y las modificaciones en la escala de evaluación ADAS-cog (Alzheimer Disease Assessment Scale, Cognitive Subscale), una escala sensible y validada que examina aspectos selectivos de la cognición.

En estudios clínicos las concentraciones plasmáticas del clorhidrato de donepecilo y la medida de la inhibición de la acetilcolinesterasa confirman que la tasa de clorhidrato de donepecilo y sus efectos farmacodinámicos en los individuos son predecibles.

En los pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en estudios clínicos, la administración de dosis diarias individuales de 5 ó 10 mg de clorhidrato de donepecilo causó una inhibición en el estado estacionario de la actividad de acetilcolinesterasa (medida en membranas eritrocíticas) del 63,6 % y del 77,3 % respectivamente.


Fernando Rodríguez
Apoderado


Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.M. 13.478

**FARMACOCINÉTICA:****- Memantine:**

Absorción y Distribución: administrado por vía oral, memantine es bien absorbido. La C_{max} se alcanza, en promedio, luego de 3 a 7 horas de la toma. La farmacocinética es lineal dentro del rango de dosis terapéuticas. La administración simultánea con los alimentos no influye sobre la absorción. El volumen de distribución promedio es de 9-11 l/kg y la unión a proteínas es baja (45 %).

Metabolismo y Eliminación: memantine sufre metabolismo hepático. Alrededor del 48 % de la dosis administrada es eliminada sin cambios en la orina; el resto es metabolizado principalmente a tres metabolitos polares, farmacológicamente inactivos.

Las enzimas pertenecientes al citocromo P450 no juegan un rol importante en el metabolismo de memantine. La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 60-80 horas.

El clearance renal involucra secreción tubular activa regulada por reabsorción tubular dependiente del pH.

Situaciones clínicas particulares:

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

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

- Donepecilo:

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

La concentración máxima promedio es de 34,1 ng/ml para la dosis de 5 mg y de 60,5 ng/ml para la dosis de 10 mg.

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

Distribución: el volumen de distribución en el estado estacionario es de 12 l/kg. El clorhidrato de donepecilo se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas (principalmente a la albúmina). No se conoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepecilo. La distribución de clorhidrato de donepecilo en tejidos corporales no se ha estudiado suficientemente. Sin


Felisardo Rodríguez
Apoderado


Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.M. 13.478

embargo, en un estudio de equilibrio de masa corporal, llevado a cabo en voluntarios masculinos sanos, 240 horas después de la administración de una dosis individual de 5 mg de clorhidrato de donepecilo marcado con C^{14} , aproximadamente el 28% del donepecilo marcado no fue recuperado. Esto sugiere que el clorhidrato de donepecilo y/o uno de sus metabolitos, pueden permanecer en el cuerpo por más de 10 días. La relación promedio de concentraciones entre el líquido cefalorraquídeo y el plasma es de 15,7 %.

Metabolismo / Excreción: el clorhidrato de donepecilo se excreta en la orina intacto y bajo la forma de múltiples metabolitos resultantes de la biotransformación hepática a través del sistema citocromo P450 2D6 y 3A4 y posterior glucuronización. Dos de los cuatro metabolitos principales son activos. Después de la administración de una dosis única de 5 mg de clorhidrato de donepecilo marcado con C^{14} , la radioactividad plasmática - expresada como porcentaje de la dosis administrada - se recuperó en plasma como clorhidrato de donepecilo intacto (53 %) y 6-O-desmetil donepecilo (11 %), con similar actividad que el donepecilo. Aproximadamente el 57 % de la radioactividad total administrada se recuperó en la orina y el 14,5 % se recuperó en materia fecal en un período de 10 días, sugiriendo biotransformación y excreción urinaria como las rutas primarias de eliminación. Las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de donepecilo declinan con una vida media aproximada de 70 hs. De la radioactividad recuperada en orina, 17 % correspondió a clorhidrato de donepecilo.

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

Poblaciones especiales:

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

Enfermedad renal: la enfermedad renal moderada a severa no afecta el clearance renal de clorhidrato de donepecilo, por lo que no resulta necesario ajustar la dosis.

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

Sexo y raza: el sexo y la raza no afectan significativamente los niveles plasmáticos de clorhidrato de donepecilo.

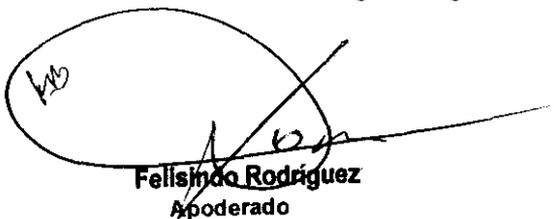
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Se recomienda iniciar la terapia sólo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente la ingesta de los fármacos en forma correcta.

NEUROPLUS DUAL no constituye un tratamiento de inicio de la enfermedad de Alzheimer.

Esquemas posológicos recomendados:

a) En pacientes ya tratados con la dosis máxima de 20 mg/día de memantine, se recomienda iniciar con NEUROPLUS DUAL 20/5 según el siguiente esquema:


Felisindo Rodríguez
Apoderado


Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13.478



1 comprimido de memantine clorhidrato 20 mg y 1 comprimido de donepecilo clorhidrato 5 mg, una vez al día.

En función de la respuesta clínica, se puede titular la dosis de donepecilo a 10 mg mediante el empleo de NEUROPLUS DUAL 20/10

b) En pacientes ya tratados con donepecilo clorhidrato 5 o 10 mg/día, antes de iniciar el tratamiento con NEUROPLUS DUAL, se debe alcanzar la dosis de 20 mg/día de memantine, a través del esquema habitual de incremento progresivo de la dosis de memantine:

1ra. semana: 5 mg/día; 2da. semana: 10 mg/día; 3ra. semana: 15 mg/día; 4ta. semana 20 mg/día. A partir de este momento se puede iniciar el tratamiento con NEUROPLUS DUAL 20/5 – 20/10, con el esquema posológico recomendado en a).

Situaciones posológicas particulares:

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada, la dosis diaria recomendada de memantine es de 10 mg/día. En función de la tolerancia del paciente, la dosis podrá incrementarse a 20 mg/día luego de 7 días de tratamiento.

Insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B). No se recomienda el empleo del producto en pacientes con insuficiencia hepática severa o cirrosis hepática descompensada (Child Pugh C).

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos, a los derivados de la piperidina o a cualquiera de los componentes del producto. Estados confusionales graves. Insuficiencia renal y hepática severa. Embarazo. Lactancia.

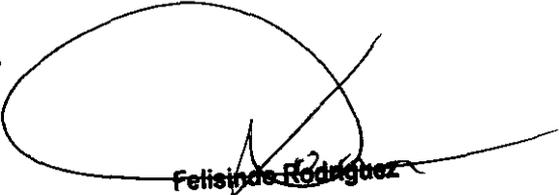
ADVERTENCIAS:

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

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

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

Sistema gastrointestinal: a través de su acción primaria, los inhibidores de la colinesterasa pueden incrementar la secreción ácida gástrica debido a una mayor actividad colinérgica. Por lo tanto, durante el

MB

Felisindo Rodríguez
Apoderado


Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.M. 13.479

tratamiento con clorhidrato de donepecilo será necesario un control especial de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras gástricas (pacientes con antecedentes de úlcera o que reciben tratamientos concomitantes con antiinflamatorios no esteroideos). Los estudios clínicos con clorhidrato de donepecilo no mostraron un incremento, en relación con el placebo, en la incidencia de úlcera péptica, o de hemorragia gastrointestinal.

Como una consecuencia predecible de las propiedades farmacológicas de donepecilo, al igual que con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, pueden presentarse diarrea, náuseas y vómitos, con mayor frecuencia con la dosis de 10 mg. En la mayoría de los casos estos efectos adversos han sido leves y transitorios (1 a 3 semanas de duración) y desaparecieron en el transcurso del tratamiento.

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

Sistema nervioso: se cree que los agentes colinomiméticos, incluyendo donepecilo, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Memantine no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con convulsiones; en estudios clínicos, se observaron convulsiones en el 0,2 % de los pacientes tratados con memantine y en el 0,5 % de los pacientes que recibieron placebo.

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

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

PRECAUCIONES:

Insuficiencia hepática: teniendo en cuenta la eliminación de las dosis administradas, no son de esperar cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de la droga en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se recomienda el empleo del producto en pacientes con insuficiencia hepática severa (Véase CONTRAINDICACIONES).

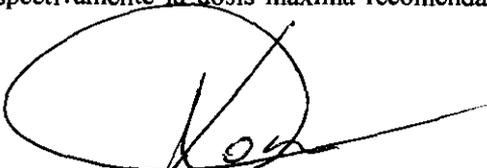
Insuficiencia renal: véase POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

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

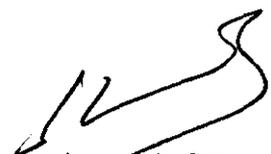
Embarazo: la experimentación en ratas y conejos con dosis de memantine de hasta 9 y 30 veces respectivamente la dosis máxima recomendada en humanos, no ha demostrado efectos teratogénicos. Sin

9

MB



Felisindo Rodríguez
Apoderado



Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13.478



embargo, en ratas, se observó leve toxicidad materna, disminución del peso de las crías y un incremento en la incidencia de vértebras cervicales no osificadas.

Estudios teratogénicos llevados a cabo en ratas preñadas tratadas con dosis de clorhidrato de donepecilo de hasta aproximadamente 80 veces la dosis humana y en conejas preñadas tratadas con dosis de hasta aproximadamente 50 veces la dosis humana no demostraron ninguna evidencia de potencial teratogénico. En un estudio en el cual se administró a ratas preñadas 50 veces la dosis en humanos, desde el día 17 de la gestación al día 20 post parto, se encontró un leve incremento de los nacidos muertos, y una leve disminución en la tasa de sobrevivencia al día 4 del post parto.

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 clorhidrato de 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 geriatría: los estudios clínicos de clorhidrato de donepecilo no revelaron una diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos entre los ancianos y los pacientes jóvenes.

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

Interacciones medicamentosas:

- *Con Memantine:*

Barbitúricos, neurolépticos: evitar la administración concomitante con memantine ante una posible reducción de los efectos de dichas drogas.

Drogas anticolinérgicas, L-Dopa, agonistas dopaminérgicos (ej. Bromocriptina): los efectos de dichas drogas pueden estar incrementados durante la administración concomitante con antagonistas NMDA como memantine.

Baclofeno, dantrolene: la administración concomitante puede modificar sus efectos, por lo que puede ser necesaria una adecuación posológica.

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

Efecto de memantine sobre drogas metabolizadas por el sistema hepático citocromo CYP450: estudios in vitro demostraron que memantine es un inhibidor débil del CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Asimismo la administración de memantine, en dosis superiores a las terapéuticas, no indujo el CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 y CYP3A4/5. En consecuencia, no son de esperar interacciones farmacocinéticas con drogas metabolizadas por estas enzimas.

W3

Felisindo Rodríguez
Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13.475



Efecto de inhibidores y/o inductores de enzimas microsomales sobre memantine: memantine se elimina predominantemente por vía renal. En consecuencia, no es de esperar que drogas que inducen y/o inhiben el sistema CYP450 alteren el metabolismo de memantine.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa: en estudios clínicos controlados de 24 semanas de duración en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados concomitantemente con memantine y donepecilo, no se han observado cambios relevantes en la farmacocinética de ninguna de las dos drogas. El perfil de reacciones adversas observado con la combinación de memantine y donepecilo fue similar al observado durante la administración de donepecilo como monodroga.

Drogas eliminadas por vía renal: dado que memantine es eliminada en parte por secreción tubular, la coadministración de drogas que son eliminadas por la misma vía (por ej. hidroclorotiazida, triamtereno, metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina, y nicotina), puede potencialmente alterar los niveles plasmáticos de ambas drogas. Sin embargo, la administración concomitante de memantine e hidroclorotiazida / triamtereno no afectó la biodisponibilidad de memantine o triamtereno pero la biodisponibilidad de hidroclorotiazida disminuyó un 20 %. Asimismo, durante la coadministración de memantine y la asociación glibenclamida / metformina no se han observado cambios relevantes en la farmacocinética de ninguna de las drogas, ni se modificó la capacidad hipoglucemiante de la asociación.

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

Warfarina: se reportaron casos aislados de incremento del RIN en pacientes tratados concomitantemente con memantine y warfarina. En consecuencia, se recomienda un cuidadoso monitoreo del RIN en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales y memantine.

- Con Donepecilo:

Efectos del clorhidrato de donepecilo sobre el metabolismo de otras drogas: no se han llevado a cabo estudios clínicos in vivo que determinen el efecto de clorhidrato de donepecilo sobre el clearance de drogas metabolizadas por el sistema del citocromo CYP 3A4 (por ej. cisaprida, terfenadina) o por el CYP 2D6 (por ej., imipramina). Sin embargo, los estudios in vitro, muestran un bajo índice de unión a estas enzimas. Dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas de donepecilo (164 nM), la probabilidad que se produzca interacción es baja. Se desconoce el potencial de inducción enzimática que pueda tener el clorhidrato de donepecilo.

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

9

MB

Felsindo Rodríguez
Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13.478



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

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS:

- *Memantine:*

Con incidencia superior al 1% e igual o superior a placebo se han reportado:

SNC y Periférico: mareos, cefalea, ataque isquémico pasajero, accidente cerebrovascular, vértigo, ataxia, hipoquinesia.

Psiquiátricos: reacción agresiva, confusión, somnolencia, alucinaciones.

Cardiovasculares: hipertensión, insuficiencia cardíaca.

Hematológicos: anemia.

Gastrointestinales: constipación, vómitos.

Metabólicos y Nutricionales: incremento de la fosfatasa alcalina, disminución del peso.

Musculoesqueléticos: dolor de espalda.

Respiratorios: tos, disnea, neumonía.

Dermatológicos: rash.

Sensoriales: cataratas, conjuntivitis.

Urinarios: micción frecuente.

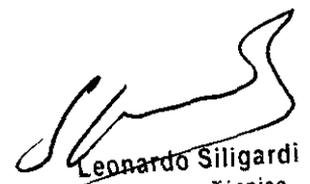
Otros: fatiga, dolor, síncope.

Ninguna reacción adversa fue reportada con una incidencia > 5 % y dos veces superior a placebo.

Cambios en el peso y signos vitales: en estudios clínicos no se han observado cambios significativos en los signos vitales (presión diastólica y sistólica, peso) en pacientes tratados con memantine. La comparación de los signos vitales en posición supina y de pie en pacientes ancianos que recibieron memantine o placebo indicó que el tratamiento con memantine no se asocia con cambios ortostáticos.

MB


Felisindo Rodríguez
 Apoderado


Leonardo Siligardi
 Co-Director Técnico
 M.M. 13.478



Cambios en los parámetros de laboratorio / ECG: no se han informado cambios significativos en las determinaciones de laboratorio de química sanguínea, hematología y orina ni en el ECG en pacientes tratados con memantine, en comparación con placebo.

Reportes post-comercialización: desde la introducción de memantine en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): bloqueo aurículo-ventricular, síndrome del túnel carpiano, fractura ósea, infarto cerebral, dolor torácico, claudicación, colitis, disquinesia, disfagia, gastritis, reflujo gastroesofágico, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, hemorragia intracraneal, falla hepática, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia, íleo, impotencia, malestar, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis, neumonía por aspiración, insuficiencia renal aguda, prolongación del intervalo QT, inquietud, síndrome de Stevens-Johnson, muerte súbita, taquicardia supraventricular, taquicardia, disquinesia tardía, trombocitopenia, ideación suicida, alucinaciones, colelitiasis, trombosis venosa profunda, disminución de los niveles de conciencia, encefalopatía, incremento del RIN, Parkinsonismo, sepsis.

- Donepecilo:

Con una frecuencia $\geq 5\%$, dos veces la frecuencia observada con placebo, e independientemente de la dosis, se ha reportado: diarrea, náuseas, vómitos, calambres musculares, insomnio, fatiga y anorexia. Estos efectos adversos, generalmente han sido de naturaleza transitoria (desaparecen durante el curso del tratamiento) y no han requerido reducción de la dosis.

Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del medicamento: el porcentaje de discontinuación en pacientes que recibieron siete días de tratamiento con 5 mg diarios para luego continuar con 10 mg diarios, fue superior al 13%.

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento, fueron: náuseas, diarrea y vómitos.

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

Generales: cefalea, dolor de localización diversa, astenia.

Sistema cardiovascular: síncope.

Sistema digestivo: náuseas, diarrea, vómitos, anorexia.

Sistema hemático y linfático: equimosis.

Metabolismo y nutrición: pérdida de peso.

Sistema músculo-esquelético: calambres musculares, artritis.

Sistema nervioso: insomnio, mareos, depresión, sueños anormales, somnolencia.


Felisindo Rodríguez
Apoderado


Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13.478

Sistema urogenital: polaquiuria.

Las reacciones adversas citadas reflejan la experiencia obtenida en estudios clínicos estrictamente controlados, en pacientes especialmente seleccionados. Estos índices de frecuencia no corresponden a los registrados en la clínica médica o en otros estudios clínicos, ya que las condiciones de uso, la conducta registrada y el tipo de pacientes tratados pueden diferir.

En términos generales las reacciones adversas se produjeron con mayor frecuencia en las mujeres y a medida que avanzaba la edad de los pacientes.

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos: las reacciones adversas que a continuación se detallan fueron clasificadas por sistema y en base a las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes (las que se observaron en por lo menos el 1 % de los pacientes) y reacciones adversas infrecuentes (las que se observaron entre el 1% y el 0,1 % de los pacientes). Estas reacciones adversas no necesariamente se encontraban relacionadas con el tratamiento con clorhidrato de donepecilo, y en la mayoría de los casos, se observaron con una frecuencia similar a la observada en los pacientes tratados con placebo en los estudios controlados.

Generales: Frecuentes: síndrome gripal, precordialgia, odontalgia. Infrecuentes: fiebre, edema facial, edema periorbital, hernia, hernia hiatal, abscesos, celulitis, escalofríos, sensación de frío generalizada, embotamiento, disminución de la atención.

Sistema cardiovascular: Frecuentes: hipertensión, vasodilatación, fibrilación auricular, tuforadas, hipotensión. Infrecuentes: angina de pecho, hipotensión ortostática, infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular (de primer grado), insuficiencia cardíaca congestiva, arteritis, bradicardia, enfermedad vascular periférica, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares, trombosis de venas profundas.

Aparato digestivo: Frecuentes: incontinencia fecal, hemorragia gastrointestinal, inflamación, epigastralgia. Infrecuentes: eructos, gingivitis, aumento del apetito, flatulencia, abscesos periodontales, colelitiasis, diverticulitis, sialorrea, boca seca, gastritis, colon irritable, edema de lengua, malestar epigástrico, gastroenteritis, elevación de transaminasas, hemorroides, íleo, ictericia, melena, polidipsia, úlcera duodenal, úlcera estomacal.

Sistema endocrino: Infrecuentes: diabetes mellitus, bocio.

Sistema hemolinfático: Infrecuentes: anemia, trombocitopenia, eosinofilia.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Frecuentes: deshidratación. Infrecuentes: gota, hipokalemia, aumento de CPK, hiperglucemia, aumento de peso, aumento de LDH.

Aparato musculoesquelético: Frecuentes: fracturas óseas. Infrecuentes: debilidad muscular, fasciculaciones musculares, dolor muscular.

Sistema nervioso: Frecuentes: ideas delirantes, temblores, irritabilidad, parestesias, agresividad, vértigo, ataxia, aumento de la libido, inquietud, crisis de llanto, nerviosismo, afasia. Infrecuentes: ACV, hemorragia


Feliciano Rodríguez
Apoderado


Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13.478



intracraneana, ataque isquémico transitorio, inestabilidad emocional, neuralgias, sensación de frío (localizada), paranoia, espasmos musculares, disforia, trastornos de la marcha, hipertonía, hipokinesia, neurodermitis, adormecimiento (localizado), disartria, disfasia, hostilidad, disminución de la libido, melancolía, retraimiento emocional, nistagmo.

Aparato respiratorio: Frecuentes: disnea, dolor de garganta, bronquitis. Infrecuentes: epistaxis, alteración en la secreción nasal, neumonía, hiperventilación, congestión pulmonar, sibilancias, hipoxia, faringitis, pleuresía, colapso pulmonar, apnea durante el sueño, ronquidos.

Piel y anexos: Frecuentes: prurito, diaforesis, urticaria. Infrecuentes: dermatitis, eritema, decoloración de la piel, hiperqueratosis, alopecia, dermatitis fungosa, herpes zoster, hirsutismo, estrías, sudores nocturnos, úlceras cutáneas.

Sentidos especiales: Frecuentes: cataratas, irritación de los ojos, visión borrosa. Infrecuentes: xerostomía, glaucoma, blefaritis, hemorragia retiniana, hemorragia conjuntival, manchas oculares, otalgia, tinnitus, hipoacusia, otitis externa y media, zumbido en los oídos, vértigo al movimiento, disgeusia.

Aparato genitourinario: Frecuentes: incontinencia urinaria, nicturia. Infrecuentes: disuria, hematuria, urgencia miccional, metrorragia, cistitis, enuresis, hipertrofia prostática, pielonefritis, obstrucción urinaria, fibroadenosis mamaria, enfermedad fibroquística de las mamas, mastitis, piuria, insuficiencia renal, vaginitis.

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

Parámetros de laboratorio:

El tratamiento con clorhidrato de donepecilo puede aumentar ligeramente la tasa plasmática de creatinquinasa muscular.

SOBREDOSIFICACIÓN:

- *Memantine:*

Se ha reportado un caso de sobredosis aguda con memantine, con dosis estimada de hasta 400 mg. Los signos y síntomas reportados incluyen: inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, somnolencia, estupor y pérdida de la conciencia. El paciente se recuperó sin secuelas.

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

- *Donepecilo:*


Felisardo Rodríguez
 Apoderado


Leonardo Siligardi
 Co-Director Técnico
 M.N. 13.478



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

Tratamiento: suministrar medidas generales de soporte. Los anticolinérgicos terciarios, como la atropina, pueden usarse como antídoto para la sobredosis con clorhidrato de donepecilo. Se recomienda la administración intravenosa de sulfato de atropina, titulada para obtener el efecto deseado: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg i.v., con dosis subsiguientes basadas en la respuesta clínica. Se han registrado respuestas atípicas en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cuando se administraron otros colinomiméticos conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios, tales como el glucopirrolato. No se sabe si el clorhidrato de donepecilo y/o sus metabolitos pueden extraerse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

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

PRESENTACIÓN:

NEUROPLUS DUAL 20/5 – 20/10: Envases con 20 comprimidos recubiertos ranurados de memantine y 20 comprimidos recubiertos de donepecilo, 30 comprimidos recubiertos ranurados de memantine y 30 comprimidos recubiertos de donepecilo y 60 comprimidos recubiertos ranurados de memantine y 60 comprimidos recubiertos de donepecilo.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Consérvese en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Memantine: Certificado Nro. 47363.

Donepecilo: Certificado Nro. 50610.

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión:

p2
1/4
M3



Felisindo Rodríguez
Apoderado



Leonardo Sittgardi
Co-Director Técnico
M.N. 13.479