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

DISPOSICIÓN Nº 5538

BUENOS AIRES, 31 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013097-11-1 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 autorización para distribuir y comercializar la nueva forma farmaceútica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, para la especialidad medicinal denominada: ENDOCLAR, certificado Nº 50.610.

Que asimismo se solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición Nº 0327/03 por la cual se autoriza la inscripción en el REM de la especialidad medicinal denominada ENDOCLAR / DONEPECILO CLORHIDRATO, certificado Nº 50.610.

Que los errores detectados recaen en la descripción del código ATC.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Que dicho error material se considera subsanable en los términos de lo normado por el Artículo 101 del Decreto Nº 1759/72 (T.O. 1991).

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

Que a fojas 463, 506 y 512 el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y del Decreto N° 1271/13.

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

DISPOSICIÓN Nº 5538

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifíquense los errores materiales detectados en los Anexos I y III de la Disposición Nº 0327/03, para la especialidad medicinal denominada ENDOCLAR / DONEPECILO CLORHIDRATO; propiedad de la firma BALIARDA S.A., según lo detallado en el Anexo I de Modificaciones integrante de la presente.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma mencionada anteriormente a distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA para la especialidad medicinal denominada ENDOCLAR / DONEPECILO, inscripta en el REM con el Certificado N° 50.610, autorizada por Disposición ANMAT Nº 0327/03, la cual se denominará ENDOCLAR LP.

ARTICULO 3º.- Acéptense los datos característicos para la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA según lo descrito en el Anexo II de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

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

DISPOSICIÓN Nº 5538

ARTICULO 4º.- Acéptanse los textos de los Anexos I y II de Autorización de Modificaciones los cuales formarán parte de la presente y los que deberán agregarse al Certificado N° 50.610 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el rótulo, prospecto, información para el paciente, Anexos I y II de modificaciones, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-013097-11-1

DISPOSICION Nº

m.b. 5538

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°....5538 a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.610 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A. la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre del Producto/Genérico: ENDOCLAR / DONEPECILO CLORHIDRATO.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0327/03, Expediente trámite de autorización 1-0047-0000-012142-00-5.

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Clasificación ATC:	N07AA.	N06DA.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a BALIARDA S.A. Certificado de Autorización N° 50.610 Ciudad de Buenos Aires,.....a los días.....31 JUL 2014, del mes de .....

Expediente N° 1-0047-0000-013097-11-1

DISPOSICION N° 5538

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 5538....., a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.610 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma BALIARDA S.A. para la especialidad medicinal denominada ENDOCLAR / DONEPEZILO CLORHIDRATO, otorgada según Disposición Nº 0327/03 tramitado por expediente N° 1-0047-0000-00012142-00-5.-

Nombre Comercial: ENDOCLAR LP.

Genérico/s: DONEPECILO CLORHIDRATO.

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Clasificación ATC: N06DA.

Vías de Administración: ORAL.

Indicaciones: Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa.

Concentración: DONEPECILO CLORHIDRATO 23,00 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: DONEPECILO CLORHIDRATO 23,00 mg.-

Excipientes: Cellactose 80 (Lactosa monohidrato – Celulosa microcristalina; 75:25) 133,00 mg, Methocell K100 LV-CR 35,00 mg, Methocell K100 M 21,00 mg, Almidón pregelatinizado 10,00 mg, Estearato de magnesio 8,00 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 1,91 mg, Talco 3,82 mg, Dióxido de titanio 1,91 mg, Polietilenglicol 6000 0,96 mg, Propilenglicol 0,99 mg, Laca de Amarillo ocaso 0,03 mg, Povidona 0,38 mg.

Origen del Producto: SINTÉTICO.

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

Presentación: Envases con 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Contenido por Unidad de Venta: Envases con 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de Conservación: Mantener en lugar seco a temperatura no superior a 30º C.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: BALIARDA S.A.

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

Domicilio del establecimiento elaborador: SAAVEDRA 1242/48/54/60/62 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Proyectos de rótulos de fojas 82 a 84, prospectos de fojas 390 a 413 e información para el paciente de fojas 414 a 425, corresponde desglosar las fojas 82, 390 a 397, 414 a 417 respectivamente, las que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización Nº 50.610.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.610, en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....31 JUL 2014 días, del mes.....

Expediente Nº 1-0047-0000-013097-11-1

DISPOSICION Nº:

m.b. 5538

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

BALIARDA S.A.
M.S.A. FOLIO 082 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de Rótulo

ENDOCLAR LP

DONEPECILO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de Endoclar LP contiene:

Donepecilo HCl	23,00 mg
Excipientes:	
Cellactose 80:	133,00 mg
(Lactosa monohidrato – Celulosa microcristalina; 75:25)	
Methocell K100 LV – CR	35,00 mg
Methocell K100 M	21,00 mg
Almidón pregelatinizado	10,00 mg
Estearato de magnesio	8,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,91 mg
Talco	3,82 mg
Dióxido de Titanio	1,91 mg
Polietilenglicol 6000	0,96 mg
Propilenglicol	0,99 mg
Laca de Amarillo Ocaso	0,03 mg
Povidona	0,38 mg

POSOLOGÍA:

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 50610

Partida Nro.

Vencimiento

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para los envases con 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Dr. Marcelo Cassone
CO-DIRECTOR TECNICO
Matrícula Nº 12627

A.N.M.A.T. FOLIO 390 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de Prospecto

ENDOCLAR LP

DONEPECILO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Industria Argentina — Expendio bajo receta

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de Endoclar LP contiene:

Donepecilo ClH	23,00 mg
Excipientes:	
Cellactose 80	133,00 mg
(Lactosa monohidrato - Celulosa microcristalina; 75:25)	
Methocell K100 LV – CR	35,00 mg
Methocell K100 M	21,00 mg
Almidón pregelatinizado	10,00 mg
Estearato de magnesio	8,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,91 mg
Talco	3,82 mg
Dióxido de Titanio	1,91 mg
Polietilenglicol 6000	0,96 mg
Propilenglicol	0,99 mg
Laca de Amarillo Ocaso	0,03 mg
Povidona	0,38 mg

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa. (Código ATC: N06DA)

INDICACIONES

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer grado moderado a severo. Este medicamento sólo podrá ser indicado en pacientes donde otras terapéuticas farmacológicas, aprobadas para Alzheimer moderado a severo, hayan resultado insatisfactorias.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TECNICO
Matrícula N° 12627

A.N.M.A.T. FOLIO 391 MESA DE ENTRADAS

Donepecilo 23 mg solo puede ser recetado a pacientes que hayan recibido donepecilo 10 mg por tres meses consecutivos. 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 V o NINCDS-ADRDA). No ha sido estudiada la seguridad y la eficacia de este medicamento en otros tipos de demencias ni en pacientes con deterioro cognitivo leve. Previo al inicio de este tratamiento deben descartarse trastornos del ritmo cardíaco (por ejemplo bradicardia y bloqueo cardíaco).

Dado su perfil de seguridad, el presente medicamento ha sido aprobado dentro del marco de un plan de farmacovigilancia monitoreado por la ANMAT. Ante cualquier posible efecto adverso u problema relacionado comunicarse al teléfono del laboratorio (4122-5800). 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLÓGICA

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.

FARMACOCINETICA

Absorción: el clorhidrato de donepecilo es bien absorbido, siendo la biodisponibilidad oral relativa del 100 %. Tras la administración oral de la formulación de liberación inmediata, las concentraciones plasmáticas

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Dr. Marcelo G. Tessone
CO-DIRECTOR TECNICO
Matrícula N° 12627

N.M.A.T. FOLIO 382 MESA DE ENTRADAS

máximas se alcanzan aproximadamente a las 3 a 4 horas de la toma, mientras que para la formulación de liberación prolongada la $C_{máx}$ es 2 veces superior y se alcanza aproximadamente a las 8 horas de la toma. La farmacocinética es lineal en el rango de 1 – 10 mg administrados a razón de una toma diaria. El estado estacionario se logra luego de aproximadamente 2-3 semanas desde el inicio del tratamiento. Una vez alcanzado este, se observan ínfimas variaciones en las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de donepecilo y en consecuencia en su actividad farmacodinámica a lo largo del día.

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

Distribución: el volumen de distribución en el estado estacionario es de 12 - 16 l/kg. El clorhidrato de donepecilo se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas (principalmente a la albúmina). 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 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-desmetildonepecilo (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 sin metabolizar.

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.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TECNICO
Matrícula Nº 12627

A.N.M.A.T. FOLIO 393 MESA DE ENTRADAS

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.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

1 comprimido una vez al día.

Se requiere un período de administración de por lo menos 3 meses continuados de 10 mg/día de donepecilo, previo al inicio de la dosis de 23 mg.

Posologías especiales:

Pacientes ancianos: igual esquema posológico que en adultos jóvenes.

Pacientes con enfermedad hepática / renal: no es necesaria una adaptación de dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada. No se recomienda el empleo de donepecilo en pacientes con cirrosis hepática descompensada (Child Pugh C).

Pacientes pediátricos: donepecilo no debe utilizarse en menores de 18 años.

Forma de administración:

El producto puede administrase con o fuera de las comidas, por la noche antes de acostarse.

Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin partir ni masticar.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de donepecilo, a los derivados de la piperidina o a cualquier excipiente del producto. Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El beneficio clínico de donepecilo debe ser reevaluado de forma regular. Mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente, el tratamiento de mantenimiento puede continuarse, pero deberá considerarse la interrupción del mismo cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico. No se puede predecir la respuesta individual a donepecilo. No se ha investigado el uso de clorhidrato de donepecilo en pacientes con otros tipo de demencia, ni con otros tipos de deterioro de la memoria (por ej. deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

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

Efectos cardiovasculares: debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia o bloqueo aurículo ventricular), en pacientes con y sin anomalías conocidas subyacentes a la conducción cardíaca. 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

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TECNICO
Matrícula Nº 12627

A.N.M.A.T. FOLIO 384 MESA DE ENTRADAS

sinoauricular o auriculoventricular. Se han registrado casos de síncope en asociación con el uso de clorhidrato de donepecilo.

Náuseas y vómitos: 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.

En estudios clínicos controlados en los que se comparó la incidencia de la dosis de clorhidrato de donepecilo sobre los efectos adversos, se observó una mayor frecuencia de éstos en los pacientes tratados con 10 mg/día en comparación con los pacientes tratados con 5 mg/día, y una frecuencia aún mayor en los pacientes tratados con 23 mg/día. La incidencia de náuseas y vómitos fue notablemente mayor en el grupo tratado con 23 mg/día que en el grupo que recibió 10 mg/día durante por lo menos 3 meses (náuseas: 11,8% vs. 3,4%; vómitos: 9,2% vs. 2,5%).

La discontinuación del tratamiento debido a la aparición de vómitos en el grupo de 23 mg/día fue significativamente mayor que en el grupo de 10 mg/día (2,9% vs. 0,4%, respectivamente).

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. No obstante, los pacientes deben ser cuidadosamente observados al inicio del tratamiento y durante el período de titulación de la dosis

Efectos gastrointestinales: a través de su acción primaria, los inhibidores de la colinesterasa pueden incrementar la secreción ácida gástrica debido a una mayor actividad colinérgica. Por lo tanto, durante el tratamiento con clorhidrato de donepecilo será necesario un control especial de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras gástricas (pacientes con antecedentes de úlcera o que reciben tratamientos concomitantes con antiinflamatorios no esteroideos). Los estudios clínicos con clorhidrato de donepecilo en dosis de 5 mg/día y 10 mg/día no mostraron un incremento, en relación con el placebo, en la incidencia, tanto de la úlcera péptica, como de hemorragia gastrointestinal. Sin embargo, se observó un incremento en la incidencia de estos efectos adversos en aquellos pacientes que recibieron dosis de 23 mg/día, en comparación con los que recibieron 10 mg/día.

Pérdida de peso: En estudios clínicos controlados, se ha reportado pérdida de peso, en pacientes que recibieron dosis de 23 mg/día y 10 mg/día (4,7% y 2,5%, respectivamente). Se observó que la disminución de peso al final del estudio fue ≥ 7 % con respecto al peso basal, en un 8,4% de los pacientes tratados con 23 mg/día y en un 4,9% de los tratados con 10 mg/día. (Véase **PRECAUCIONES**).

Efectos genitourinarios: los agentes colinomiméticos pueden causar trastornos miccionales; sin embargo, este efecto no se ha observado en los estudios clínicos con clorhidrato de donepecilo.

Efectos Neurológicos: se cree que los agentes colinomiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad convulsiva puede ser una manifestación de la Enfermedad de Alzheimer.

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

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Dr. Marcelo G. Tessone
CO-DIRECTOR TECNICO
Matrícula N° 12627

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria: en razón de las propiedades farmacodinámicas y del perfil de efectos adversos, parece poco probable que el clorhidrato de donepecilo reduzca la capacidad para conducir un vehículo u operar una maquinaria. No obstante deberá tenerse en cuenta que la enfermedad de Alzheimer per se conduce a un deterioro de tales aptitudes.

Endoclar LP se encuentra incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la ANMAT.

PRECAUCIONES

Embarazo: estudios teratogénicos llevados a cabo en ratas preñadas tratadas con dosis de hasta aproximadamente 6 veces la dosis humana y en conejas preñadas tratadas con dosis de hasta aproximadamente 7 veces la dosis humana no demostraron ninguna evidencia de potencial teratogénico. En un estudio en el cual se administró donepecilo vía oral a ratas preñadas, 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 sobrevida al día 4 del post parto. No se cuenta con estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se recomienda su uso durante el embarazo.

Lactancia: se desconoce si el clorhidrato de donepecilo es excretado en la leche humana, y se carece de estudios en mujeres en periodo de lactancia. Por lo tanto, no se recomienda su uso en este período.

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.

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

Peso corporal: en un estudio clínico controlado se demostró que la administración de dosis diarias de 23 mg de donepecilo en pacientes con peso corporal < 55 kg, debe realizarse con precaución, debido a la aparición de náuseas, vómitos y disminución de peso, relacionados con una mayor exposición plasmática de la droga en esta población.

Interacciones medicamentosas

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

Dra. Estela Farreyra
Apoderada

Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TECNICO
Matrícula N° 12627

A.N.M.A.T. FOLIO 386 MESA DE ENTRADAS

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

El porcentaje de discontinuación en pacientes que recibieron tratamiento con 23 mg diarios, fue superior (18,6%) respecto al grupo que recibió tratamiento con 10 mg diarios (7,9%).

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento, observadas con frecuencia ≥ 1 % y superior a placebo fueron: vómitos, diarrea, náuseas y mareos. La mayoría de las interrupciones se produjeron durante el primer mes de tratamiento.

Con una frecuencia ≥ 5 % y dos veces la frecuencia observada con placebo, se ha reportado: náuseas, diarrea, vómitos, y anorexia. Estos efectos adversos, generalmente han sido de intensidad media a moderada.

A continuación se enumeran las reacciones adversas emergentes de un ensayo clínico controlado realizado con pacientes altamente seleccionados en que se compararon las dosis de 23 mg y 10 mg; las mismas se informaron en al menos el 2% de los pacientes que recibieron la dosis de 23 mg/día, y con una frecuencia mayor que los que recibieron la dosis de 10 mg/día: eventos generales (fatiga, astenia, contusión), gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), metabólicos y nutricionales (anorexia, pérdida de peso), neurológicos (mareos, cefalea, somnolencia), psiquiátricos (insomnio), urológicos (incontinencia urinaria).

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 aurículo ventricular, 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

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TECNICO
Matrícula N° 12627

A.N.M.A.T. FOLIO 297 MESA DE ENTRADAS

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

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

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

PRESENTACIÓN:

Envases con 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Almacenar en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 50.610

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Ultima revisión:

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TECNICO
Matrícula Nº 12627

A.N.M.A.T. FOLIO 919 DE ENTRADAS

Proyecto

Información para el paciente

ENDOCLAR LP

DONEPECILO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

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

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

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

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

¿Que contiene ENDOCLAR LP?

Contiene donepecilo, una sustancia perteneciente a la familia de los inhibidores de la colinesterasa.

Donepecilo eleva los niveles del neurotransmisor acetilcolina, una sustancia que naturalmente se produce en el cerebro, y que influye funciones cerebrales como la memoria, la atención, y el razonamiento, y habilidades relacionadas con el lenguaje, la interacción social y el desempeño cotidiano.

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

Endoclar LP está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado moderado a severo en adultos en quienes otros tratamientos no hayan resultado efectivos, y que hayan recibido previamente donepecilo 10 mg/día por tres meses consecutivos.

¿En qué casos no debo tomar ENDOCLAR LP?

No debe tomarlo si Usted:

- Sufre alergia al donepecilo o a los derivados de la piperidina, o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").
- Sufre intolerancia a la lactosa.
- Está embarazada.
- Está amamantando

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

Sí, Usted debe informarle si:

- Padece alguna enfermedad cardíaca.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TECNICO
Matrícula Nº 12627

- Tiene o ha tenido úlcera o problemas gástricos.
- Posee antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.
- Va a ser sometido a alguna cirugía o práctica médica que requiera el uso de anestesia.

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

Sí, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con: antiinflamatorios; ketoconazol; itraconazol; quinidina; eritromicina; fluoxetina; fenitoína; carbamacepina; dexametasona; rifampicina; fenobarbital; antiespasmódicos anticolinérgicos; agentes bloqueadores neuromusculares como succinilcolina; agonistas colinérgicos como el betanecol, o la pilocarpina.

¿Qué dosis debo tomar de ENDOCLAR LP y por cuánto tiempo?

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

Para su información, la dosis es de un comprimido una vez al día.

Antes de comenzar el tratamiento con Endoclar LP, Ud. debe ser tratado durante un período de tres meses continuos con donepecilo 10 mg/día.

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

No es necesario modificar la dosis de ENDOCLAR LP.

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

Si usted padece de insuficiencia hepática leve a moderada, probablemente no será necesario modificar la dosis de ENDOCLAR LP.

¿En los pacientes ancianos, es necesario modificar la dosis de ENDOCLAR LP?

No es necesario modificar la dosis de ENDOCLAR LP.

¿Cómo debo tomar ENDOCLAR LP?

Los comprimidos de ENDOCLAR LP deben tomarse enteros, sin partir ni masticar, con o fuera de las comidas, por la noche antes de acostarse.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento con ENDOCLAR LP?

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

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de ENDOCLAR LP?

Si usted olvidó tomar una dosis de ENDOCLAR LP, tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TECNICO
Matrícula N° 12627

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

Si toma más de la cantidad indicada de ENDOCLAR LP, consulte a su médico.

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

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

¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con ENDOCLAR LP?

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

Los efectos indeseables más observados, incluyen: vómitos, diarrea, náuseas, mareos, pérdida de apetito, pérdida de peso, fatiga, cansancio físico y psíquico, dolor de cabeza, somnolencia, insomnio, incontinencia urinaria y hematomas.

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

¿Cómo debo conservar ENDOCLAR LP?

Consérvelo a una temperatura no superior a los 30° C, en su envase original y en un lugar seco.

No utilice **ENDOCLAR LP** después de su fecha de vencimiento.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL

ENDOCLAR LP contiene: Donepecilo ClH 23 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, methocell K100 LV – CR, methocell K100 M, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, laca de amarillo ocaso, povidona.

Contenido del envase

Envases con 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Para más información puede consultar el prospecto de ENDOCLAR LP 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.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TECNICO
Matrícula N° 12627

A.N.M.A.T. FOLIO 417 LIBRO DE ENTRADAS

BALIARDA S.A.

Certificado Nº 50.610

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Ultima revisión:

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TECNICO
Matrícula Nº 12627