



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-100062240-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-100062240-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ENDOCLAR 5 mg y 10 mg y ENDOCLAR BD 5 mg y 10 mg / DONEPECILO CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DONEPECILO 5 mg y 10 mg; COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN BUCAL / DONEPECILO 5 mg y 10 mg; aprobada por Certificado N° 50610.

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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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 1º. – Autorízase a la firma BALIARDA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

ENDOCLAR 5 mg y 10 mg y ENDOCLAR BD 5 mg y 10 mg / DONEPECILO CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DONEPECILO 5 mg y 10 mg; COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN BUCAL / DONEPECILO 5 mg y 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-38181981-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-38181907-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.610, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-100062240-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.06.25 12:41:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.25 12:42:22 -03:00



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto

ENDOCLAR 5 / 10

Comprimidos recubiertos

Comprimidos recubiertos ranurados

ENDOCLAR BD 5 / 10

Comprimidos de desintegración bucal

DONEPECILO CLORHIDRATO 5 mg / 10 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de Endoclar 5 contiene:

Clorhidrato de donepecilo 5,00 mg

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, Cellactose 80, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto ranurado de Endoclar 10 contiene:

Clorhidrato de donepecilo 10,00 mg

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, Cellactose 80, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido de desintegración bucal de Endoclar BD 5 contiene:

Clorhidrato de donepecilo 5,00 mg

Excipientes: aerosil 200, almidón glicolato de sodio, manitol CD, estearil fumarato de sodio, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido de desintegración bucal de Endoclar BD 10 contiene:

Clorhidrato de donepecilo 10,00 mg

Excipientes: aerosil 200, almidón glicolato de sodio, manitol CD, óxido férrico amarillo, estearil fumarato de sodio, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa. (Código ATC: N06DA02).

INDICACIONES

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado leve, moderada y severa.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Dr. Alejandro E. Herrmann
Director Técnico
M.N. 10.553



BALIARDA S.A.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Las teorías actuales 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.

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

ACCION FARMACOLÓGICA

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 aumento de los niveles de acetilcolina produce una mejoría en los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos.

FARMACOCINETICA

Absorción: 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.

Estudios farmacocinéticos mostraron que los comprimidos de desintegración bucal son bioequivalentes a los comprimidos recubiertos.

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

Metabolismo / eliminación: donepecilo se excreta en la orina inalterado y bajo la forma de múltiples metabolitos resultantes de la biotransformación hepática a través CYP2D6 y CYP3A4, y posterior glucuronización. Dos de los cuatro metabolitos principales son activos. Después de la

ALEJANDRO SARAFOLLI

Apoderado

Dr. Alejandro E. Herrmann
Director Técnico
M.N. 10.553



BALIARDA S.A.

administración de donepecilo marcado con C^{14} , la radioactividad plasmática expresada como porcentaje de la dosis administrada, se recuperó en plasma como donepecilo inalterado (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 15% se recuperó en materia fecal en un período de 10 días, sugiriendo biotransformación y excreción urinaria como las rutas primarias de eliminación. Las concentraciones plasmáticas de donepecilo declinan con una vida media aproximada de 70 horas. De la radioactividad recuperada en orina, 17% correspondió a clorhidrato de donepecilo.

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

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal: la insuficiencia renal moderada a severa ($Cl_{cr} < 18 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) no afecta el clearance renal de donepecilo.

Insuficiencia hepática: luego de una dosis única, el clearance 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 donepecilo.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis inicial recomendada es de 5 mg diarios en una única toma diaria. Esta dosis se mantendrá durante un período de por lo menos 4 a 6 semanas, transcurrido el cual, las concentraciones de donepecilo han alcanzado el estado estacionario y se pone de manifiesto la respuesta clínica al tratamiento. Luego del período de adaptación de dosis de 5 mg diarios, se podrá aumentar a 10 mg diarios, en una única toma. En estudios clínicos se ha observado que la dosis de 10 mg provee en algunos pacientes un beneficio adicional; en consecuencia, la administración de 10 mg será determinada por el médico, en función de la respuesta y la tolerancia del paciente. La dosis máxima recomendada es de 10 mg diarios. Con la discontinuación del tratamiento se ha detectado una disminución progresiva de los efectos beneficiosos de donepecilo. No hay evidencias de la aparición de efecto rebote tras la interrupción brusca del tratamiento.

Poblaciones especiales:

ALEJANDRO SARAFOLLI

Apoderado

Dr. Alejandro E. Herrmann
Director Técnico
M.N. 10.553



BALIARDA S.A.

Pacientes de edad avanzada: igual esquema posológico que en adultos jóvenes.

Insuficiencia hepática / renal: no es necesaria una adaptación de dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada. No obstante, un eventual aumento de la dosis a 10 mg en pacientes con cirrosis hepática estable requiere una vigilancia particular. 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.

Modo de administración.

Los comprimidos pueden administrarse con o fuera de las comidas, por la noche antes de acostarse.

Endoclar BD:

Sacar el comprimido del blister sin presionar el alvéolo, para evitar que el comprimido se rompa, y colocarlo sobre la lengua.

El comprimido se desintegra rápidamente en la boca y luego puede ser tragado con agua.

No partir ni masticar el comprimido.

CONTRAINDICACIONES

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

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 donepecilo en pacientes con otros tipos de demencia, ni con otros tipos de deterioro de la memoria (como deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

Anestesia: a través de su actividad anticolinesterásica, donepecilo 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 o bloqueo auriculoventricular), en pacientes con o sin anomalías conocidas subyacentes a la conducción cardíaca. La posibilidad de estos signos debe tenerse en cuenta especialmente en el caso de

ALEJANDRO SARAFOLUJ

Apoderado

Dr. Alejandro E. Herrmann
Director Técnico
M.N. 10.553



BALIARDA S.A.

pacientes con enfermedad del nódulo sinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular (bloqueo sinoauricular o auriculoventricular). Se han registrado casos de síncope en asociación con el uso 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, 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 gastrointestinal: a través de su acción primaria, los inhibidores de la colinesterasa pueden incrementar la secreción ácida gástrica debido a una mayor actividad colinérgica. Por lo tanto, durante el tratamiento con donepecilo será necesario un control especial de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras gástricas (como 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, tanto de la úlcera péptica, como de hemorragia gastrointestinal.

Pérdida de peso: en estudios clínicos controlados se han reportado casos de pérdida de peso en pacientes tratados con la dosis diaria de 10 mg; al final del estudio un 4,9% notificó una disminución $\geq 7\%$ del peso corporal.

Sistema genitourinario: los agentes colinomiméticos pueden causar trastornos miccionales y obstrucción del flujo de salida de la vejiga; sin embargo, este efecto no se ha observado en los estudios clínicos con donepecilo.

Sistema neurológico: se cree que los agentes colinomiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): una condición potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa, se ha reportado que ocurren muy raramente en asociación con donepecilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos concomitantes. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, debe interrumpirse el tratamiento.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Dr. Alejandro E. Herrmann
Director Técnico
M.N. 10.553



BALIARDA S.A.

PRECAUCIONES

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria: en razón de las propiedades farmacodinámicas y del perfil de reacciones adversas, parece poco probable que 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.

Poblaciones especiales

Embarazo: estudios teratogénicos llevados a cabo en ratas preñadas tratadas con dosis 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 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 donepecilo es excretado en la leche humana, y se carece de estudios en mujeres en período de lactancia. Por lo tanto, no se recomienda su uso en este período.

Pacientes pediátricos: la seguridad y eficacia de donepecilo, no han sido establecidas, en menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada: estudios clínicos no revelaron una diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas entre estos pacientes y los pacientes jóvenes.

Interacciones medicamentosas

Efectos de donepecilo sobre el metabolismo de otras drogas: no se han llevado a cabo estudios clínicos *in vivo* que determinen el efecto de donepecilo sobre el clearance de drogas metabolizadas por el citocromo CYP3A4 (como cisaprida, terfenadina) o por el CYP2D6 (como imipramina). Según estudios *in vitro*, donepecilo a concentraciones clínicamente significativas no ejerce inhibición de CYP2B6, CYP2C8 ni CYP2C19. Asimismo, no afecta la farmacocinética de teofilina, cimetidina, warfarina, digoxina ni ketoconazol.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Dr. Alejandro E. Herrmann
Director Técnico
M.N. 10.553



BALIARDA S.A.

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 donepecilo.

Efectos de otras drogas sobre el metabolismo de donepecilo: ketoconazol y quinidina, inhibidores de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, respectivamente inhiben el metabolismo del donepecilo *in vitro*. El significado clínico de esta inhibición se desconoce. Los inductores de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 (como fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían incrementar el índice de eliminación de donepecilo. La administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta el metabolismo de donepecilo.

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

Uso de donepecilo 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 betanecol), se puede esperar un efecto sinérgico.

Drogas con elevada unión a proteínas: estudios *in vitro* demostraron que, donepecilo 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 a la albúmina no se ve afectada por las mismas.

REACCIONES ADVERSAS

Enfermedad de Alzheimer de leve a moderada:

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 comúnmente observadas en estudios clínicos: con una frecuencia $\geq 5\%$ (dos veces la observada con placebo) e independientemente de la dosis, se han reportado: diarrea, náuseas, vómitos, calambres musculares, insomnio, fatiga y anorexia. Estas reacciones adversas, generalmente han sido de naturaleza transitoria (desaparecen durante el curso del tratamiento) y no han requerido reducción de la dosis.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Dr. Alejandro E. Herrmann
Director Técnico
M.N. 10.553



BALIARDA S.A.

Otras 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 donepecilo en estudios clínicos controlados contra placebo y cuyo índice de frecuencia fue superior al de los pacientes asignados a los grupos placebo. En términos generales las reacciones adversas se produjeron con mayor frecuencia en las mujeres y a medida que avanzaba la edad de los pacientes.

Generales: cefalea, dolor de localización diversa, fatiga.

Cardiovasculares: síncope.

Digestivas: náuseas, diarrea, vómitos.

Hemáticas y linfáticas: equimosis.

Metabólicas y nutricionales: pérdida de peso, anorexia.

Musculoesqueléticas: calambres musculares, artritis.

Neurológicas: , mareo, somnolencia.

Psiquiátricas: insomnio, depresión, sueños anormales

Urogenitales: polaquiuria.

Enfermedad de Alzheimer severa:

Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del medicamento: el porcentaje de discontinuación en pacientes que recibieron durante siete días de tratamiento con 5 mg diarios para luego continuar con 10 mg diarios, fue superior al 12%.

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento, fueron: anorexia, náuseas, diarrea e infecciones en el tracto urinario.

Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos: con una frecuencia de al menos 5% (dos veces la observada con placebo) e independientemente de la dosis, se ha reportado: diarrea, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis. 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 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: accidentes, infecciones, cefalea, dolor de espalda, dolor de pecho, fiebre.

ALEJANDRO SARAFOLUJ

Apoderado

Dr. Alejandro E. Herrmann
Director Técnico
M.N. 10.553



BALIARDA S.A.

Cardiovasculares: hipertensión, síncope.

Digestivas: náuseas, diarrea, vómitos.

Hemáticas y linfáticas: equimosis, hemorragias.

Metabólicas y nutricionales: deshidratación, anorexia, hiperlipidemia.

Neurológicas: mareo, somnolencia.

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

Urogenitales: incontinencia urinaria.

Dermatológicas: eczema.

Laboratorio: elevación de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa.

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: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($\geq 1/100000$):

Digestivas: *Muy frecuentes:* diarrea, náuseas. *Frecuentes:* vómitos, molestias intestinales. *Poco frecuentes:* hemorragias gastrointestinales, úlcera gástrica y duodenal.

Generales: *Muy frecuentes:* dolor de cabeza. *Frecuentes:* fatiga, dolor.

Infecciones e infestaciones: *Frecuentes:* resfriado común.

Metabólicas y nutricionales: *Frecuentes:* anorexia.

Psiquiátricas: *Frecuentes:* alucinaciones, agitación, comportamiento agresivo, sueños anormales y pesadillas.

Neurológicas: *Frecuentes:* síncope, insomnio, mareo. *Poco frecuentes:* convulsiones. *Raras:* síntomas extrapiramidales. *Muy raras:* síndrome neuroléptico maligno.

Cardíacas: *Poco frecuentes:* bradicardia. *Raras:* bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular.

Dermatológicos: *Frecuentes:* erupción, prurito.

Musculoesqueléticas: *Frecuentes:* calambres. *Muy raras:* rabdomiolisis*.

Urogenitales: *Frecuentes:* incontinencia urinaria.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones: *Frecuentes:* accidentes.

Laboratorio: *Poco frecuentes:* incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular.

Hepatobiliares: *Raras:* disfunción hepática que incluye hepatitis.

ALEJANDRO SARAFOLLI

Apoderado

Dr. Alejandro E. Herrmann
Director Técnico
M.N. 10.553



BALIARDA S.A.

*Se ha reportado la ocurrencia de rabdomiolisis independientemente del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha asociación temporal con el inicio de donepecilo o el aumento de la dosis.

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, rabdomiolisis, prolongación de QTc y torsión de puntas.

Parámetros de laboratorio: tratamiento con donepecilo puede aumentar ligeramente la tasa plasmática de creatinquinasa muscular.

SOBREDOSIFICACIÓN:

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 Hospital Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

PRESENTACIÓN:

Endoclar 5: envases conteniendo 10, 20, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Comprimidos redondos, de color celestes.

Endoclar 10: envases conteniendo 10, 20, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos redondos, ranurados, de color azul claro.

ALEJANDRO SARAFÖGLU

Apoderado

Dr. Alejandro E. Herrmann
Director Técnico
M.N. 10.553



BALIARDA S.A.

Endoclar BD 5: envases conteniendo 20, 28, 30 y 60 comprimidos de desintegración bucal.

Comprimidos redondos, color blanco.

Endoclar BD 10: envases conteniendo 20, 28, 30 y 60 comprimidos de desintegración bucal.

Comprimidos redondos, de color amarillo.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50610

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A.

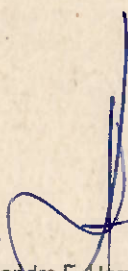
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Logo “libre de gluten”

Última revisión: ... /.../...

ALEJANDRO SARAFOLUJ

Apoderado


Dr. Alejandro E. Herrmann
Director Técnico
M.N. 10.553



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-100062240 PROSP

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.13 18:52:07 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.13 18:53:15 -03:00



BALIARDA S.A.

Información para el paciente

ENDOCLAR 5/10

Comprimidos recubiertos

Comprimidos recubiertos ranurados

ENDOCLAR BD 5/10

Comprimidos de desintegración bucal

DONEPECILO CLORHIDRATO 5 mg /10 mg

Industria Argentina

Venta 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 alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, INFÓRMELA INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Que contiene ENDOCLAR/ENDOCLAR BD?

Contiene donepecilo una sustancia que 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.

¿En qué pacientes está indicado el uso de ENDOCLAR/ENDOCLAR BD?

ENDOCLAR/ENDOCLAR BD está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado leve, moderada y severa.

¿En qué casos no debo tomar ENDOCLAR/ENDOCLAR BD?

No debe tomarlo si usted:

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

No debe administrarse en menores de 18 años.

¿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 anestesia.
- Tiene problemas de corazón o presenta bradicardia o síncope.
- Presenta diarrea, náuseas y vómitos.

ALEJANDRO SARAFOLLI

Apoderado

Dr. Alejandro E. Haermann
Director Técnico
M.N. 10.553



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).
- Ha notado pérdida de peso.
- Tiene o ha tenido dificultad para orinar o infecciones urinarias repetidas.
- Padece convulsiones.
- Tiene antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

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

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

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle, si esta amamantando.

¿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 alguno puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción del producto. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como: ketoconazol, quinidina, fenitoina, carbamazepina, dexametasona, rifampicina, fenobarbital, cisaprida, terfenadina, imipramina, anticolinérgicos (como bromuro de ipratropio, tiotropio).

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

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

La dosis inicial es de 5 mg diarios en una única toma diaria. Luego del período de adaptación de dosis (aproximadamente 4 a 6 semanas) de 5 mg diarios, de acuerdo a la respuesta su médico podrá aumentar la dosis a 10 mg diarios, en una única toma diaria.

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

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 de ENDOCLAR/ENDOCLAR BD?

Si usted padece insuficiencia hepática leve a moderada probablemente su médico le indicará el esquema posológico normal. Si usted padece insuficiencia hepática severa, no se recomienda el uso de ENDOCLAR/ENDOCLAR BD.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Dr. Alejandro E. Herrmann
Director Técnico
M.N. 10.553



BALIARDA S.A.

¿En los pacientes de edad avanzada es necesario modificar la dosis de ENDOCLAR/ENDOCLAR BD?

No, no es necesario modificar la dosis.

¿Cómo debo tomar ENDOCLAR/ENDOCLAR BD?

ENDOCLAR debe ingerirse en una única toma diaria, por la noche antes de acostarse.

ENDOCLAR BD Sacar el comprimido del blíster y colocarlo sobre la lengua. El comprimido se desintegra rápidamente en la boca y luego puede ser tragado con agua.

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

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

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

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 de ENDOCLAR/ENDOCLAR BD 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 (011) 4654-6648/4658-7777 o del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

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

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

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

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

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con donepecilo, incluyen: diarrea, náuseas, vómitos, calambres musculares, insomnio, fatiga, anorexia y equimosis (hematoma).

Si usted presenta cualquier otra reacción adversa no mencionada aquí, consulte a su médico.

¿Puede presentarse alguna reacción adversa seria que requiera inmediata asistencia médica?

Sí, raramente pueden presentarse reacciones adversas serias llamadas rabiomiolisis y síndrome neuroléptico maligno asociadas a la administración de donepecilo.

ALEJANDRO SARAFOLW

Apoderado

Dr. Alejandro El Herrmann
Director Técnico
M.N. 10.553



BALIARDA S.A.

Si usted utiliza este medicamento y presenta:

- orina de color oscuro o rojo, disminución de la producción de orina, debilidad, rigidez, o dolor muscular (rabdomiolisis).
- fiebre, aumento de la frecuencia cardíaca, o respiratoria, alteración de la presión arterial, sudoración abundante y/o alteraciones del estado de conciencia (síntomas asociados al Síndrome Neuroléptico Maligno).

Deje de usar donepecilo y consulte al médico inmediatamente.

Si usted está al cuidado de un paciente que recibe este medicamento, esté atento a la aparición de los síntomas antes mencionados. En caso de presentarse, suspenda el uso de donepecilo y consulte al médico inmediatamente.

¿Cómo debo conservar ENDOCLAR/ENDOCLAR BD?

Debe conservarse a temperatura no superior a 30°C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice el producto después de su fecha de vencimiento.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

Cada comprimido recubierto de ENDOCLAR 5 contiene: Donepecilo clorhidrato 5,00 mg.

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinado, Cellactose 80, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto ranurado de ENDOCLAR 10 contiene: Donepecilo clorhidrato 10,00 mg. Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinado, Cellactose 80, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido de ENDOCLAR BD 5 contiene: Donepecilo clorhidrato 5,00 mg.

Excipientes: Aerosil 200, almidón glicolato de sodio, manitol CD, estearil fumarato de sodio c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido de ENDOCLAR BD 10 contiene: Donepecilo clorhidrato 10,00 mg.

Excipientes: Aerosil 200, almidón glicolato de sodio, manitol CD, estearil fumarato de sodio, óxido férrico amarillo c.s.p. 1 comprimido.

Contenido del envase:

ENDOCLAR 5: Envases con 10, 20, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos

ALEJANDRO SARAFUOLUJ

Apoderado

Dr. Alejandro E. Jermann
Director Técnico
M.N. 10.553



BALIARDA S.A.

Comprimidos redondos, de color celestes.

ENDOCLAR 10: Envases con 10, 20, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados

Comprimidos redondos, ranurados, de color azul claro.

ENDOCLAR BD 5: Envases con 20, 28, 30 y 60 comprimidos de desintegración bucal.

Comprimidos redondos, de color blanco.

ENDOCLAR BD 10: Envases con 20, 28, 30 y 60 comprimidos de desintegración bucal.

Comprimidos redondos, de color amarillo.

“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/ENDOCLR BD 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. 50.610

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Logo “libre de gluten”

Última revisión:/...../.....

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Dr. Alejandro E. Herrmann
Director Técnico
M.N. 10.553



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-100062240 INF PAC

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.13 18:50:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.13 18:52:02 -03:00