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

Disposición

Número: DI-2020-1083-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 2 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2019-81381240-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-81381240-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ALZETIX 7/10, 14/10, 21/10 y 28/10 / MEMANTINA CLORHIDRATO - DONEPEZILO CLORHIDRATO, Forma farmaceútica y Concentración: CAPSULAS CON MICROGRANULOS DE LIBERACION PROLONGADA / MEMANTINA CLORHIDRATO 7 mg - DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg, MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg - DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg, MEMANTINA CLORHIDRATO 21 mg - DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg y MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg - DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg; aprobada por Certificado Nº 58094.

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 Nº 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 GADOR S.A propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ALZETIX 7/10, 14/10, 21/10 y 28/10 / MEMANTINA CLORHIDRATO - DONEPEZILO CLORHIDRATO, Forma farmaceútica y Concentración: CAPSULAS CON MICROGRANULOS DE LIBERACION PROLONGADA / MEMANTINA CLORHIDRATO 7 mg - DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg, MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg - DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg, MEMANTINA CLORHIDRATO 21 mg - DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg y MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg - DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-02615619-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-03301485-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 58094, 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 y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-81381240-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.02 18:08:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.02 18:09:00 -03:00

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 96 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

ALZETIX®

MEMANTINA CLORHIDRATO 7 mg / DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg
MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg / DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg
MEMANTINA CLORHIDRATO 21 mg / DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg
MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg / DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg

Cápsula con Microgránulos de Liberación Prolongada

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula con microgránulos de liberación prolongada de **ALZETIX® 7/10** contiene:

Donepezilo clorhidrato	10 mg
Memantina clorhidrato	7 mg
Excipientes:	
Esferas de azúcar	129 mg
Polivinilpirrolidona K 90	3.5 mg
Etilcelulosa 20	1.7 mg
Talco	3 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 5	0.8 mg
Miglyol 812	0.2 mg
Hidroxipropilcelulosa	10 mg
Gelatina*	59.5557964 mg
Dióxido de titanio*	1.42338 mg
Colorante FD&C azul N°1*	0.00252222 mg
Colorante FD&C rojo N°40*	0.003811 mg
Colorante FD&C amarillo N°6*	0.007564 mg
Colorante FD&C amarillo N°5*	0.0069264 mg

** Componentes de la cápsula de gelatina.*

Cada cápsula con microgránulos de liberación prolongada de **ALZETIX® 14/10** contiene:

Donepezilo clorhidrato	10 mg
Memantina clorhidrato	14 mg
Excipientes:	
Esferas de azúcar	180,1 mg
Polivinilpirrolidona K 90	7 mg
Etilcelulosa 20	3,4 mg
Talco	3,9 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 5	1,6 mg
Miglyol 812	0,4 mg
Hidroxipropilcelulosa	10 mg
Gelatina*	59,7872 mg
Dióxido de titanio*	1,0949 mg
Colorante amarillo tartrazina*	0,1142 mg
Colorante Azul FD&C N°1*	0,0174 mg

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.889

Colorante rojo allura FD&C N°40*	0,0083 mg

**Componentes de la cápsula de gelatina.*

Cada cápsula con microgránulos de liberación prolongada de **ALZETIX® 21/10** contiene:

Donepezilo clorhidrato	10 mg
Memantina clorhidrato	21 mg
Excipientes:	
Esferas de azúcar	231.2 mg
Polivinilpirrolidona K 90	10.5 mg
Etilcelulosa 20	5.1 mg
Talco	4.8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 5	2.4 mg
Miglyol 812	0.6 mg
Hidroxipropilcelulosa	10 mg
Gelatina*	74.251036 mg
Dióxido de titanio*	1.711044 mg
Colorante FD&C azul N°1*	0.00072 mg
Colorante FD&C amarillo N°6*	0.0372 mg

**Componentes de la cápsula de gelatina.*

Cada cápsula con microgránulos de liberación prolongada de **ALZETIX® 28/10** contiene:

Donepezilo clorhidrato	10 mg
Memantina clorhidrato	28 mg
Excipientes:	
Esferas de azúcar	282,3 mg
Polivinilpirrolidona K 90	14 mg
Etilcelulosa 20	6,8 mg
Talco	5,7 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 5	3,2 mg
Miglyol 812	0,8 mg
Hidroxipropilcelulosa	10 mg
Gelatina*	75,2719 mg
Dioxido de Titanio*	0,5148 mg
Colorante Rojo FD&C N°3*	0,0701 mg
Colorante azul brillante*	0,1392 mg

**Componentes de la cápsula de gelatina.*

Las cápsula con microgránulos de liberación prolongada de **ALZETIX® 14/10** contiene tartrazina como colorante

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antidemencial. Código ATC: N06DX01- N06DA02

INDICACIONES

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Nestor Mario
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.859

A.N.M.A.T.
FOLIO
97
MESA DE ENTRADAS

ALZETIX® está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada a severa en pacientes estabilizados con 10 mg de clorhidrato de donepezilo una vez al día.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Las cápsulas de ALZETIX® contienen dos fármacos aprobados: clorhidrato de memantina de liberación prolongada y clorhidrato de donepezilo. Cada uno de estos fármacos posee un mecanismo diferente en la enfermedad de Alzheimer.

Memantina

Se plantea la hipótesis de que la activación constante de los receptores NMDA del sistema nervioso central por parte del aminoácido excitador glutamato contribuye a la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer. Se postula que la memantina ejerce su efecto terapéutico a través de su acción como antagonista no competitivo del receptor NMDA (canal abierto) con afinidad entre baja y moderada, que se une de manera preferencial a los canales de cationes operados por el receptor NMDA. No existen pruebas de que la memantina impida o retarde la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Donepezilo

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 neurotransmisión colinérgica. Se argumenta que el donepezilo ejerce su acción terapéutica aumentando la función colinérgica. Esto se logra aumentando la concentración de acetilcolina en el sistema nervioso central mediante la inhibición reversible de su hidrólisis por parte de la acetilcolinesterasa. No existen pruebas que avalen que el donepezilo impide o retarde la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

FARMACOCINÉTICA

La combinación de clorhidrato de memantina de liberación prolongada y clorhidrato de donepezilo resultó bioequivalente a la administración conjunta de clorhidrato de memantina

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Néstor Mario
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.639

A.N.M.A.T. FOLIO 98 MESA DE ENTRADAS

A.N.M.A.T. FOLIO 99 MESA DE ENTRADAS

de liberación prolongada y clorhidrato de donepezilo.

La exposición (AUC y $C_{máx}$) de memantina y de donepezilo posterior a la administración de la combinación tanto en ayunas como con alimentos fue similar. Además, la exposición de memantina y donepezilo posterior a la administración de la combinación —como cápsula entera o con el contenido de la cápsula vertido sobre puré de manzana— fue similar en sujetos sanos.

Clorhidrato de memantina

La memantina es bien absorbida luego de la administración oral y presenta una farmacocinética lineal a dosis terapéuticas. Se excreta predominantemente en la orina, inalterada, y posee una vida media de eliminación terminal comprendida entre 60 y 80 horas. En un estudio en el que se comparó la dosis de 28 mg de clorhidrato de memantina de liberación prolongada administrada una vez al día con la dosis de 10 mg de clorhidrato de memantina dos veces al día, los valores $C_{máx}$ y AUC_{0-24} fueron 48 % y 33 % más altos para el régimen de administración de clorhidrato de memantina de liberación prolongada, respectivamente.

Absorción

Luego de la múltiple administración de dosis de clorhidrato de memantina de liberación prolongada, el pico de concentración de memantina se produce entre 9 y 12 horas posteriores a la dosis. No se observan diferencias en la absorción del clorhidrato de memantina de liberación prolongada cuando se ingiere la cápsula entera o cuando se vierte el contenido sobre puré de manzana.

Luego de la administración de una dosis única, no se observan diferencias en la exposición de la memantina, sobre la base de los valores $C_{máx}$ o AUC, para el clorhidrato de memantina de liberación prolongada cuando el producto se administra con alimentos o con el estómago vacío. Sin embargo, se alcanzan picos de concentración unas 18 horas después de haber ingerido el fármaco con alimentos, en comparación con aproximadamente 25 horas posteriores a la administración con el estómago vacío.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Nestor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.039

A.N.M.A.T. FOLIO 100 MESA DE ENTRADAS

Distribución

La media del volumen de distribución de la memantina varía entre 9 y 11 L/kg y la unión a las proteínas plasmáticas es baja (45 %).

Metabolismo

La memantina sufre metabolismo hepático parcial. El sistema enzimático microsomal hepático CYP450 no desempeña un papel significativo en el metabolismo de la memantina.

Eliminación

La memantina se excreta predominantemente en la orina, inalterada, y posee una vida media de eliminación terminal de 60 a 80 horas. Alrededor del 48 % del fármaco administrado se excreta inalterado en la orina; el resto se convierte principalmente en tres metabolitos polares que poseen una actividad antagonista mínima de los receptores NMDA: el conjugado N-glucurónido, la 6-hidroxi-memantina y la memantina 1-nitroso-deaminada. Un total del 74 % de la dosis administrada se excreta como la suma de la droga madre y el conjugado N-glucurónido. La depuración renal comprende secreción tubular activa moderada por reabsorción tubular dependiente del pH.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de la memantina luego de la administración oral de una dosis única de 20 mg de clorhidrato de memantina en 8 sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de la creatinina, CL_{cr}, > 50 – 80 mL/min), 8 sujetos con insuficiencia renal moderada (CL_{cr} 30 – 49 mL/min), 7 sujetos con insuficiencia renal grave (CL_{cr} 5 – 29 mL/min) y 8 sujetos sanos (CL_{cr} > 80 mL/min) agrupados en la forma más pareja posible por edad, peso y sexo con los sujetos con insuficiencia renal. La media de la $AUC_{0-\infty}$ aumentó en un 4 %, 60 % y 115 % en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. La vida media de eliminación terminal aumentó en un 18 %, 41 % y 95 % en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos *[ver*

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Nano
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.839

Posología y forma de administración y *Uso en poblaciones específicas].*

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de la memantina luego de la administración oral de dosis únicas de 20 mg en 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntaje 7-9 de la clase B de la escala Child-Pugh) y en 8 sujetos de la misma edad, sexo y peso que los sujetos con insuficiencia hepática. No se observaron cambios en la exposición de la memantina (calculado en base a $C_{máx}$ y AUC) en sujetos con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los sujetos sanos. Sin embargo, la vida media de eliminación terminal aumentó en un 16 % en sujetos con insuficiencia hepática moderada, respecto de los sujetos sanos. No se ha evaluado la farmacocinética de la memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sexo

Tras recibir múltiples dosis de clorhidrato de memantina de 20 mg por día, las mujeres presentaron una exposición aproximadamente 45 % mayor que los hombres, pero no se observaron diferencias en la exposición cuando se tuvo en cuenta el peso corporal.

Ancianos

La farmacocinética de la memantina es similar en sujetos jóvenes y ancianos.

Interacciones farmacológicas

Uso con inhibidores de la colinesterasa

La administración conjunta de memantina y clorhidrato de donepezilo, inhibidor de la enzima AChE, no afectó la farmacocinética de ninguno de los dos compuestos. Asimismo, la memantina no afectó la inhibición de AChE por parte del donepezilo. En un estudio clínico controlado de 24 semanas de duración en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave, el perfil de eventos adversos que se observó con una combinación de memantina de liberación inmediata y donepezilo fue similar al del donepezilo solo.

Efecto de la memantina sobre el metabolismo de otros fármacos

Se ha demostrado mediante estudios *in vitro* realizados con sustratos marcadores de las

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.639

enzimas CYP450 (CYP1A2, -2A6, -2C9, -2D6, -2E1, -3A4) que la memantina inhibe mínimamente estas enzimas. Además, estudios *in vitro* indican que en concentraciones superiores a aquellas asociadas con la eficacia, la memantina no induce las isoenzimas CYP1A2, -2C9, -2E1 y -3A4/5 del citocromo P450. No cabe esperar interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizadas por estas enzimas.

Se ha evaluado mediante estudios farmacocinéticos el potencial de la memantina para interactuar con warfarina y bupropion. La memantina no afectó la farmacocinética del sustrato de CYP2B6 bupropion o su metabolito hidroxibupropion. Asimismo, la memantina no afectó la farmacocinética o farmacodinámica de warfarina, según el índice internacional normalizado de la prueba de tiempo de protrombina.

Efecto de otros fármacos sobre la memantina

La memantina se elimina predominantemente por vía renal, y no cabe esperar que los fármacos que son sustratos y/o inhibidores del sistema CYP450 alteren la farmacocinética de la memantina. Una dosis única de bupropion no afectó la farmacocinética de la memantina en estado estacionario.

Fármacos eliminados a través de mecanismos renales

Dado que la memantina se elimina en parte mediante secreción tubular, la administración concomitante de fármacos que utilizan el mismo sistema catiónico renal, incluidas hidroclorotiazida (HCTZ), triamtereno (TA), metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina y nicotina, podrían causar una alteración en los niveles plasmáticos de ambos agentes. Sin embargo, la administración conjunta de clorhidrato de memantina y HCTZ/TA no afectó la biodisponibilidad ni de la memantina ni de TA, y la biodisponibilidad de HCTZ disminuyó en un 20 %. Asimismo, la administración concomitante de clorhidrato de memantina y el fármaco antihiperglucémico Glucovance® (clorhidrato de metformina y gliburida) no afectó la farmacocinética de memantina, metformina y gliburida. Asimismo, la memantina no modificó el efecto reductor de la glucosa sérica de Glucovance®, lo cual indica la ausencia de interacción farmacodinámica.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 10.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.889

A.N.M.A.T. FOLIO 102 MESA DE ENTRADAS

Fármacos con elevada unión a las proteínas plasmáticas

Dado que la unión de la memantina a las proteínas plasmáticas es baja (45 %), es poco probable que se produzca una interacción con fármacos con elevada unión a las proteínas plasmáticas, tales como warfarina y digoxina.

Clorhidrato de donepezilo

La farmacocinética del donepezilo es lineal en dosis de 1 a 10 mg administrados una vez al día. Los alimentos no influyen sobre el índice y la proporción de absorción de los comprimidos de clorhidrato de donepezilo.

El donepezilo se absorbe con una biodisponibilidad oral relativa del 100 % y alcanza picos de concentración plasmática en 3 o 4 horas.

La vida media de eliminación del donepezilo es de alrededor de 70 horas, y la media de depuración plasmática aparente (Cl/F) es de 0,13 – 0,19 L/h/kg. Luego de la administración de dosis múltiple, el donepezilo se acumula en plasma entre 4 y 7 veces, y el estado estacionario se alcanza al cabo de 15 días. El volumen de distribución en estado estable es desde 12 hasta 16 L/kg. El donepezilo se une a las proteínas plasmáticas humanas en alrededor del 96 %, principalmente a la albúmina (alrededor del 75 %) y a la glucoproteína ácida alfa-1 (alrededor del 21 %) en el rango de concentración comprendido entre 2 y1000 ng/mL.

El donepezilo se excreta intacto en la orina y se metaboliza en gran parte a cuatro metabolitos principales, dos de los cuales son activos, y a varios metabolitos menores, de los cuales no todos han sido identificados. El donepezilo se metaboliza mediante las isoenzimas 2D6 and 3A4 de CYP 450 y experimenta glucuronidación. Luego de la administración de donepezilo marcado con ^{14}C, se observó radiactividad plasmática expresada como un porcentaje de la dosis administrada, principalmente como donepezilo intacto (53 %) y como 6-O-desmetil donepezilo (11 %), el cual se ha informado que inhibe AChE en la misma medida que el donepezilo *in vitro* y que se observó en plasma en concentraciones equivalentes a alrededor del 20 % de donepezilo. Alrededor del 57 % y

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Nestor Mario
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.839

A.N.M.A.T.
FOLIO
103
MESA DE ENTRADAS

del 15 % de la radiactividad total se recuperó en la orina y en las heces, respectivamente, en un período de 10 días, mientras que el 28 % no se recuperó, y un 17 % de la dosis de donepezilo se recuperó en la orina como fármaco inalterado. El análisis de los efectos del genotipo CYP2D6 en pacientes con enfermedad de Alzheimer demostró diferencias en los valores de depuración entre los subgrupos del genotipo CYP2D6. Comparados con los metabolizadores rápidos, los metabolizadores lentos presentaron una depuración un 31,5 % más lenta, mientras que los metabolizadores ultrarrápidos, un 24 % más rápida. Estos resultados sugieren que el CYP2D6 cumple un rol menor en el metabolismo del donepezilo.

Insuficiencia renal

En un estudio en el que participaron 11 pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (CL_{cr} < 18 mL/min/ 1,73 m^2) la depuración del clorhidrato de donepezilo no fue diferente respecto de los 11 sujetos sanos agrupados según la misma edad y sexo.

Enfermedad hepática

En un estudio de 10 pacientes con cirrosis alcohólica estable, la depuración del clorhidrato de donepezilo disminuyó en un 20 % en relación con 10 sujetos sanos de la misma edad y sexo.

Edad

No se realizó ningún estudio farmacocinético formal para examinar las diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética del clorhidrato de donepezilo. El análisis farmacocinético de la población sugirió que la depuración de donepezilo en los pacientes disminuye con la edad. Comparados con sujetos de 65 años, los sujetos de 90 años presentan una disminución del 17 % en la depuración, mientras que los sujetos de 40 años presentan un aumento del 33 % de la depuración. Es posible que el efecto de la edad sobre la depuración del donepezilo no sea clínicamente significativo.

Sexo y raza

No se realizó ningún estudio farmacocinético específico para investigar los efectos del sexo

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.859

y la raza sobre la disposición del clorhidrato de donepezilo. Sin embargo, el análisis farmacocinético retrospectivo y el análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmáticas de donepezilo medidas en pacientes con enfermedad de Alzheimer indican que el sexo y la raza (japoneses y caucásicos) no influyeron considerablemente en la depuración del clorhidrato de donepezilo.

Peso corporal

Se observó una relación entre el peso corporal y la depuración. En el rango de peso corporal comprendido entre 50 kg y 110 kg, la depuración aumentó de 7,77 L/h a 14,04 L/h, con un valor de 10 L/h para los individuos de 70 kg.

Interacciones farmacológicas

Efecto del clorhidrato de donepezilo sobre el metabolismo de otros fármacos

No se han llevado a cabo estudios clínicos *in vivo* para investigar el efecto del clorhidrato de donepezilo sobre la depuración de fármacos metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, cisaprida, terfenadina) o por CYP2D6 (por ejemplo, imipramina). No obstante, los estudios *in vitro* muestran un índice bajo de unión a estas enzimas (media de Ki entre 50 y 130 μM), lo cual indica, dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas del donepezilo (164 nM) que existen pocas probabilidades de interferencia. Según los estudios *in vitro* realizados, el donepezilo muestra poca o ninguna evidencia de inhibición directa del CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 en concentraciones clínicamente relevantes.

Se desconoce si el clorhidrato de donepezilo posee potencial de inducción enzimática. Mediante estudios farmacocinéticos formales se evaluó el potencial del clorhidrato de donepezilo para interactuar con teofilina, cimetidina, warfarina, digoxina y ketoconazol. No se observaron efectos del clorhidrato de donepezilo sobre la farmacocinética de estos fármacos.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del clorhidrato de donepezilo

Se identificó un leve efecto de los inhibidores de CYP2D6 en un análisis farmacocinético poblacional de concentraciones plasmáticas de donepezilo, medidas en pacientes con

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Mahó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.859

A.N.M.A.T. FOLIO 105 MESA DE ENTRADAS

enfermedad de Alzheimer. La depuración del donepezilo se redujo alrededor del 17 % en pacientes que recibían 10 o 23 mg en combinación con un inhibidor de CYP2D6 conocido. Este resultado concuerda con la conclusión de que CYP2D6 es una vía metabólica menor del donepezilo.

Los estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo del clorhidrato de donepezilo no se ve afectado significativamente por la administración concurrente de digoxina o cimetidina.

Un estudio *in vitro* demostró que el donepezilo no era un sustrato de la P-glucoproteína.

Fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas

Se han realizado estudios *in vitro* sobre el desplazamiento del fármaco entre este fármaco de alta unión (96 %) y otros fármacos como furosemida, la digoxina y warfarina. El clorhidrato de donepezilo en concentraciones de 0,3-10 microgramos/mL no afectó la unión de furosemida (5 microgramos/mL), digoxina (2 ng/mL) y warfarina (3 microgramos/mL) a la albúmina humana. Del mismo modo, la unión del clorhidrato de donepezilo a la albúmina humana no resultó afectada por furosemida digoxina y warfarina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosificación recomendada

La dosis recomendada de ALZETIX® es de 28mg/10 mg una vez al día.

Para los pacientes estabilizados con donepezilo y que no reciben memantina en la actualidad:

Los pacientes estabilizados con clorhidrato de donepezilo 10 mg y que no reciben clorhidrato de memantina en la actualidad, la dosis inicial recomendada de ALZETIX® es de 7mg/10 mg, administrada una vez al día por la noche. La dosis debe aumentarse en incrementos de 7 mg del componente del clorhidrato de memantina hasta llegar a la dosis de mantenimiento recomendada de 28mg/10 mg una vez al día. El intervalo mínimo recomendado entre los aumentos de dosis es de una semana. Sólo debe aumentarse la dosis si la dosis previa ha presentado buena tolerabilidad. La dosis máxima es de 28mg/10

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.859

mg una vez al día.

Para los pacientes estabilizados tanto con donepezilo como con memantina:

Los pacientes estabilizados con clorhidrato de memantina (10 mg dos veces al día o 28 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepezilo 10 mg una vez al día, pueden cambiar a ALZETIX® 28 mg/10 mg, en una sola toma diaria por la noche. Los pacientes deben iniciar el tratamiento con ALZETIX® al día siguiente de la última dosis de clorhidrato de memantina y de clorhidrato de donepezilo administrados separadamente.

Si un paciente saltea una dosis de ALZETIX®, debe tomar la siguiente dosis tal como estaba programada y no debe duplicar la dosis.

Forma de administración

ALZETIX® se puede tomar con o sin alimentos. Las cápsulas de ALZETIX® se pueden ingerir enteras o se pueden abrir, verter el contenido sobre puré de manzana y tragar sin masticar. Se debe consumir todo el contenido de cada cápsula de ALZETIX®, no se debe dividir la dosis.

Las cápsulas de ALZETIX® deben tragarse enteras, a menos que se abran y se vierta el contenido sobre puré de manzana, tal como se describe en el párrafo anterior. Las cápsulas de ALZETIX® no se deben cortar, masticar ni triturar.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave

Para pacientes estabilizados con donepezilo que no reciben memantina actualmente:

Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 5-29 ml/min, basado en la ecuación Cockcroft-Gault), estabilizados con clorhidrato de donepezilo 10 mg una vez al día y actualmente no están tratados con clorhidrato de memantina, la dosis inicial recomendada de ALZETIX® es de 7 mg/10 mg administrada una vez al día por la noche. La dosis debe aumentarse hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 14 mg/10 mg una vez al día por la noche después de un mínimo de una semana.

Para pacientes estabilizados tanto con donepezilo como con memantina:

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.839

A.N.M.A.T.
FOLIO
107
MESA DE ENTRADAS

A.N.M.A.T. FOLIO 108 MESA DE ENTRADAS

Los pacientes con insuficiencia renal grave, estabilizados con clorhidrato de memantina (5 mg dos veces al día o 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepezilo 10 mg una vez al día, pueden cambiar a una toma diaria de 14 mg/10 mg de ALZETIX®.

CONTRAINDICACIONES

ALZETIX® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de memantina, clorhidrato de donepezilo, derivados de piperidina o cualquier excipiente utilizado en la formulación.

ADVERTENCIAS

Enfermedades cardiovasculares

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden causar efectos vagotónicos sobre los nódulos sinoauricular y aurículoventricular. Este efecto se puede manifestar como bradicardia o bloqueo cardíaco en pacientes con o sin alteraciones en la conductividad cardíaca subyacente conocida. Se han informado episodios sincopales asociados al uso del clorhidrato de donepezilo.

Náuseas y vómitos

Se ha demostrado que el tratamiento con clorhidrato de donepezilo produce diarrea, náuseas y vómitos cuando recién se inicia, como consecuencia predecible de sus propiedades farmacológicas. Si bien en la mayoría de los casos estos efectos han sido leves y transitorios, con una duración de entre una y tres semanas, y se han resuelto con el uso continuo del clorhidrato de donepezilo, es preciso observar con atención a los pacientes al comienzo del tratamiento.

Úlcera péptica y sangrado gastrointestinal

Mediante su acción primaria, cabe esperar que los inhibidores de la colinesterasa aumenten la secreción ácida gástrica debido a la mayor actividad colinérgica. Los estudios

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.839

clínicos del clorhidrato de donepezilo administrado en dosis de 5 mg por día a 10 mg por día no han demostrado un aumento, en comparación con el placebo, en la incidencia de la úlcera péptica o del sangrado gastrointestinal. Los pacientes tratados con ALZETIX® deben ser controlados con atención, a fin de detectar síntomas de sangrado gastrointestinal activo u oculto, en particular aquellos pacientes con riesgo aumentado de desarrollar úlceras, por ejemplo, quienes tengan antecedentes de úlcera o reciban conjuntamente antinflamatorios no esteroides (AINES).

Síndrome Neuroléptico maligno:

El síndrome neuroléptico maligno (SNM), una condición potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles elevados de creatina fosfoquinasa, se ha reportado que ocurre muy raramente en asociación con donepezilo, particularmente en pacientes que reciben antipsicóticos concomitantes. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) 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.

PRECAUCIONES

Anestesia

Es probable que el clorhidrato de donepezilo, por ser inhibidor de la colinesterasa, exacerbe la relajación muscular del tipo succinilcolina durante la anestesia.

Afecciones genitourinarias

Si bien no se observó en estudios clínicos con clorhidrato de donepezilo, los colinomiméticos pueden provocar obstrucción en las vías urinarias.

Las afecciones que elevan el pH de la orina pueden hacer disminuir la eliminación de memantina por vía urinaria, con el consecuente aumento en los niveles plasmáticos de memantina.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Néstor Mario
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.859

A.N.M.A.T.
FOLIO
109
MESA DE ENTRADAS

A.N.M.A.T. FOLIO 110 MESA DE ENTRADAS

Convulsiones

Se cree que los colinomiméticos, incluido el clorhidrato de donepezilo, tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. No obstante, las convulsiones pueden también ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Enfermedades pulmonares

Debido a su acción colinomimética, los inhibidores de la colinesterasa deben indicarse con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Interacciones Farmacológicas

Uso de memantina con fármacos que alcalinizan la orina

La depuración de memantina se redujo en un 80 % en condiciones de orina alcalina con un pH de 8. Por ende, la alteración en el pH de la orina hacia el estado alcalino puede llevar a la acumulación del fármaco, con un posible aumento de las reacciones adversas. El pH de la orina se ve alterado por la dieta, la ingesta de fármacos (por ejemplo, inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio) y el estado clínico del paciente (por ejemplo, acidosis tubular renal o graves infecciones de las vías urinarias). Por lo tanto, la memantina debe utilizarse con precaución en estos casos.

Uso de memantina con otros antagonistas de N-metilo-D-aspartato (NMDA)

El uso combinado de clorhidrato de memantina con otros antagonistas de NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano) no se ha evaluado de manera sistemática, por lo cual dicho uso debe abordarse con precaución.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del donepezilo

Los inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y de CYP2D6 (por ejemplo, quinidina) inhiben el metabolismo del donepezilo *in vitro*. Se desconoce si existe un efecto clínico de la quinidina.

Los inductores de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, dexametasona,

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.889

rifampicina y fenobarbital) podrían aumentar el índice de eliminación del donepezilo.

Uso del donepezilo con anticolinérgicos

Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa, incluido el clorhidrato de donepezilo, pueden interferir en la actividad de los medicamentos anticolinérgicos.

Uso del Donepezilo con colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa

Cabe esperar un efecto sinérgico cuando se administran inhibidores de la colinesterasa, incluido clorhidrato de donepezilo, conjuntamente con succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos, tales como el betanecol.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Memantina

No hubo evidencia de carcinogenicidad en un estudio de administración oral de 113 semanas de duración con ratones, a dosis de hasta 40 mg/kg/día (7 veces la dosificación de memantina administrada a la dosis máxima recomendada para seres humanos [MRHD] de la combinación memantina de liberación prolongada/donepezilo [28 mg/10 mg] calculado en base a mg/m^2). Tampoco hubo evidencias de carcinogenicidad en ratas que recibieron dosis orales de hasta 40 mg/kg/día durante 71 semanas, seguidas de dosis de 20 mg/kg/día (14 y 7 veces la MRHD calculado en base a mg/m^2, respectivamente) en el curso de 128 semanas.

La memantina no presentó evidencia de potencial genotóxico al ser evaluada en el ensayo *in vitro* de mutación reversa de *S. tifimurium* o *E. coli*, en una prueba *in vitro* de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, en un ensayo citogenético *in vivo* para detección de daño cromosómico en ratas y en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratones. Los resultados fueron ambiguos en un ensayo *in vitro* de mutación genética en el que se utilizaron células V79 de hámsters chinos.

No se observó reducción de la fertilidad ni de la capacidad reproductiva en ratas que

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Nestor Mano
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.839

recibieron hasta 18 mg/kg/día (6 veces la dosificación de memantina administrada a la MRHD de la combinación memantina de liberación prolongada/donepezilo calculado en base a mg/m^2) por vía oral a partir de los 14 días antes del apareamiento y hasta la finalización del período de gestación y lactancia en las hembras, o durante 60 días antes del apareamiento en los machos.

Donepezilo

No se obtuvo evidencia de potencial carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad del donepezilo de 88 semanas de duración realizado con ratones que recibieron dosis orales de hasta 180 mg/kg/día (aproximadamente 90 veces la dosis de donepezilo administrada a la MRHD de la combinación memantina de liberación prolongada/donepezilo calculado en base a mg/m^2), ni en un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas con ratas que recibieron dosis orales de hasta 30 mg/kg/día (aproximadamente 30 veces la dosis de donepezilo a la MRHD de la combinación memantina de liberación prolongada /donepezilo calculado en base a mg/m^2).

El donepezilo dio resultado negativo en una batería de ensayos de genotoxicidad (de mutación bacteriana reversa *in vitro)*, de linfoma *tk* en ratones *in vitro*, de aberraciones cromosómicas *in vitro* y de micronúcleos en ratones *in vivo*).

El donepezilo no tuvo efectos en la fertilidad de las ratas con dosis orales de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis de donepezilo administrada a la MRHD de la combinación memantina de liberación prolongada /donepezilo, calculado en base a mg/m^2) cuando se lo administró a machos y hembras antes y durante el apareamiento y se continuó con la administración a las hembras en el período de implantación.

Toxicología y/o farmacología en animales

La memantina indujo lesiones neuronales (vacuolización y necrosis) en las células multipolares y piramidales de las capas corticales III y IV de las neocortezas posteriores de la circunvolución del cíngulo y la fasciolada (*retrospineal*) en ratas, similares a las que ocurren en los roedores que reciben otros antagonistas del receptor NMDA. Las lesiones

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Néstor Mano
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.659

se observaron después de una única dosis de memantina. En un estudio en el que las ratas recibieron dosis orales diarias de memantina durante 14 días, la dosis que no presentó efectos para la necrosis neuronal fue 4 veces la dosis de memantina administrada a la MRHD de la combinación memantina de liberación prolongada/donepezilo, calculado en mg/m^2.

En estudios de neurotoxicidad aguda y con repetición de dosis realizados en ratas hembras, la administración oral de memantina y donepezilo combinados produjo un aumento de la incidencia, severidad y distribución de la neurodegeneración en comparación con la memantina sola. Los niveles en los que la combinación no presentó efectos se relacionaron con exposiciones plasmáticas de memantina y donepezilo clínicamente relevantes.

Se desconoce la relevancia de estos resultados en seres humanos.

Embarazo

Categoría C. No hay estudios adecuados o bien controlados con la combinación de memantina de liberación prolongada/donepezilo en embarazadas. ALZETIX® debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Clorhidrato de memantina

La memantina administrada por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis no resultó teratogénico hasta las dosis máximas evaluadas (18 mg/kg/día en ratas y 30 mg/kg/día en conejas, que representan 6 y 21 veces respectivamente la dosificación de memantina administrada a la dosis máxima recomendada para humanos [MRHD, *Maximum Recommended Human Dose*] de la combinación de memantina de liberación prolongada/donepezilo [28 mg/10 mg por día] calculado en base a mg/m^2).

Se observaron leve toxicidad en la madre, disminución en el peso de las crías y mayor incidencia de vértebras cervicales no osificadas con una dosis oral de 18 mg/kg/día en un estudio en el que las ratas recibieron memantina por vía oral antes del apareamiento y se

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Mado
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.659

continuó la administración hasta el período de posparto incluido. También se observó una leve toxicidad en la madre y disminución en el peso de las crías con esta dosis en un estudio en el que las ratas recibieron el tratamiento desde el día 15 de la gestación y hasta el período de posparto incluido. La dosis que no produjo estos efectos fue la de 6 mg/kg, que equivale a 2 veces la MRHD de la combinación de memantina de liberación prolongada/donepezilo, calculado en base a mg/m^2.

Clorhidrato de donepezilo

La administración oral de donepezilo a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis no produjo efectos teratogénicos en dosis de hasta 16 mg/kg/día (aproximadamente 15 veces la dosis de donepezilo a la MRHD de la combinación de memantina de liberación prolongada/donepezilo calculado en base a mg/m^2) y 10 mg/kg/día (aproximadamente 7 veces la MRHD calculado en base a mg/m^2), respectivamente. La administración oral de donepezilo (1, 3, 10 mg/kg/día) a ratas durante los últimos días de gestación y a lo largo del período de lactancia hasta el destete produjo un aumento de nacimientos sin vida y redujo la supervivencia de la cría hasta el día 4 posterior al parto a la dosis más alta. La dosis libre de efectos de 3 mg/kg/día equivale aproximadamente a 3 veces la dosis de donepezilo a la MRHD de la combinación de memantina de liberación prolongada/donepezilo, calculado en base a mg/m^2.

Lactancia

Se desconoce si la memantina o el donepezilo se excretan en la leche materna. Deben tomarse las precauciones necesarias al administrar ALZETIX® a mujeres en período de lactancia.

Empleo en pediatría

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la combinación memantina de liberación prolongada/donepezilo en pacientes pediátricos.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.639

A.N.M.A.T. FOLIO 114 MESA DE ENTRADA

N.M.A.T.
FOLIO
115
MESA DE ENTRADAS

Empleo en geriatría

La mayoría de las personas que padece la enfermedad de Alzheimer tiene 65 años o más. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la mayoría de los eventos adversos informados por los pacientes de 65 años o más y los menores de 65 años.

Insuficiencia renal

Se recomienda reducir la dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave *[ver Posología y forma de administración y Acción Farmacológica]*. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se han realizado estudios con la combinación memantina de liberación prolongada /donepezilo en pacientes con insuficiencia hepática grave *[ver Acción Farmacológica]*.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se detallan a continuación y en otras secciones del prospecto.

- Enfermedades cardiovasculares *[ver Advertencias]*
- Úlcera péptica y sangrado gastrointestinal *[ver Advertencias]*
- Náuseas y vómitos *[ver Advertencias]*
- Enfermedades genitourinarias *[ver Precauciones]*
- Convulsiones *[ver Precauciones]*
- Enfermedades pulmonares *[ver Precauciones]*

Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, los índices de frecuencia de las reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices de frecuencia obtenidos en estudios clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar los índices que se observan en la práctica

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Nestor Mario
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.639

médica.

Clorhidrato de memantina

Reacciones adversas que causaron la discontinuación del tratamiento:

En el estudio clínico de clorhidrato de memantina de liberación prolongada controlado con placebo, el 10% de los pacientes en el grupo que recibieron la dosis de 28 mg/d de clorhidrato de memantina de liberación prolongada y el 6% de los que recibieron placebo discontinuaron el tratamiento a causa de reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente en el grupo que recibió clorhidrato de memantina de liberación prolongada que causó la discontinuación del tratamiento fueron los mareos, con un porcentaje de incidencia del 1,5 %.

Reacciones adversas más comunes con clorhidrato de memantina de liberación prolongada:

Las reacciones adversas más comunes con el clorhidrato de memantina de liberación prolongada en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave —definidas como las que se produjeron a una frecuencia de al menos 5 % en el grupo de clorhidrato de memantina de liberación prolongada y con mayor frecuencia que con placebo— fueron cefalea, diarrea y mareos.

Las reacciones adversas observadas con una incidencia ≥2%, y una tasa mayor que el placebo, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer moderada a severa tratados con memantina de liberación prolongada fueron:

Trastornos gastrointestinales: diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos.

Trastornos musculoesqueléticos: dolor lumbar.

Trastornos del Sistema Nervioso Central: cefalea, mareos, somnolencia.

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, depresión, agresión.

Trastornos urinarios: incontinencia urinaria.

Trastornos vasculares: hipotensión, hipertensión.

Generales: aumento de peso, influenza.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 16.888.713

Gador S.A.
Nestor Mario
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.859

A.N.M.A.T. FOLIO 117 MESA DE ENTRADAS

Clorhidrato de donepezilo

Reacciones adversas que causaron la discontinuación del tratamiento con clorhidrato de donepezilo:

En estudios clínicos controlados de clorhidrato de donepezilo, el índice de discontinuación a causa de reacciones adversas en pacientes tratados con clorhidrato de donepezilo fue de alrededor del 12 %, en comparación con el 7 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación, definidas como aquellas que se produjeron en al menos 2 % de los pacientes tratados con clorhidrato de donepezilo y con el doble o más de incidencia que con placebo, fueron anorexia (2 %), náuseas (2 %), diarrea (2 %) e infección en las vías urinarias (2 %).

Reacciones adversas más comunes con clorhidrato de donepezilo:

Las reacciones adversas más comunes con clorhidrato de donepezilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave, definidas como aquellas que se manifestaron a una frecuencia de al menos 5 % en el grupo tratado con clorhidrato de donepezilo y con un índice del doble o más que con placebo, fueron diarrea, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis. Las reacciones adversas más comunes con el clorhidrato de donepezilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada fueron insomnio, calambres musculares y fatiga.

Las reacciones adversas observadas con una incidencia ≥2%, y una tasa mayor que el placebo, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer severa tratados con clorhidrato de donepezilo fueron:

Generales: dolor lumbar, dolor, cefalea, infección, accidente, fiebre, dolor torácico.

Trastornos cardiovasculares: hipertensión, hemorragia, síncope.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, vómitos, anorexia, náuseas.

Trastornos hematológicos y linfáticos: equimosis.

Trastornos metabólicos y nutricionales: aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK), deshidratación, hiperlipidemia.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Ávalo
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.859

Trastornos del sistema nervioso central: insomnio, hostilidad, nerviosismo, alucinaciones, somnolencia, mareos, depresión, confusión, inestabilidad emocional, trastorno de la personalidad.

Trastornos dermatológicos: eccema.

Trastornos urogenitales: incontinencia urinaria.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepezilo posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones se informaron en forma voluntaria proveniente de una población de número incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Clorhidrato de memantina

Insuficiencia renal aguda, agranulocitopenia, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatitis, leucopenia (incluida neutropenia), pancreatitis, pancitopenia, síndrome de Stevens Johnson, ideas suicidas, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

Clorhidrato de donepezilo

Dolor abdominal, agitación, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco (todos los tipos), anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis y prurito.

Trastornos musculoesqueléticos: Frecuencia muy rara (<1/10.000): Rabdomiólisis:

Se ha reportado la ocurrencia de rabdomiólisis independientemente del sindrome neuroléptico maligno y en estrecha asociación temporal con el inicio de Donepezilo o el aumento de la dosis.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia muy rara (<1/10.000): Síndrome neuroléptico maligno.

Gador S.A.
Gustavo H. Osturni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.859

A.N.M.A.T. FOLIO 118 MESA DE ENTRADA

A.N.M.A.T. FOLIO 119 MESA DE ENTRADAS

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas:

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.htlm y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACIÓN

El clorhidrato de memantina y el clorhidrato de donepezilo son los dos principios activos de ALZETIX®. No se conoce antídoto específico para casos de sobredosis de clorhidrato de memantina; sin embargo, es posible aumentar la eliminación de la memantina mediante la acidificación de la orina. Se pueden utilizar anticolinérgicos terciarios como la atropina a manera de antídoto para la sobredosis de clorhidrato de donepezilo. Al abordar casos de sobredosis, es preciso tener en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios fármacos. En general, se deberían aplicar medidas de apoyo y el tratamiento debería ser sintomático.

Clorhidrato de memantina

Entre los signos y síntomas más frecuentes de la sobredosis con otras formulaciones de memantina, ingerida sola o con algún otro fármaco y/o alcohol, observados en estudios clínicos y a partir de la experiencia mundial de comercialización, se encuentran: agitación, astenia, bradicardia, confusión, coma, mareos, cambios en el ECG, aumento de la presión arterial, letargo, pérdida de la conciencia, psicosis, intranquilidad, lentitud en los movimientos, somnolencia, estupor, marcha inestable, alucinaciones visuales, vértigo, vómitos y debilidad. La mayor ingesta de memantina conocida en todo el mundo fue de 2

Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.719

Néstor Mario
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.659

gramos en un individuo que tomó memantina junto con medicamentos para la diabetes no especificados. Esta persona experimentó coma, diplopía y agitación, pero, finalmente, se recuperó.

Un paciente que participaba de un estudio clínico de clorhidrato de memantina de liberación prolongada tomó involuntariamente 112 mg diarios de clorhidrato de memantina de liberación prolongada durante 31 días y experimentó aumento de ácido úrico sérico, de fosfatasa alcalina sérica y presentó un recuento de plaquetas bajo.

No se observaron casos fatales con sobredosis de memantina únicamente. Muy rara vez se han informado casos fatales de ingesta de memantina como parte de una sobredosis con múltiples fármacos; en esas oportunidades, no se ha podido establecer con claridad la relación entre la memantina y el resultado fatal.

Clorhidrato de donepezilo

La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa puede provocar una crisis colinérgica caracterizada por un cuadro severo de náuseas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, desvanecimientos y convulsiones. También puede sobrevenir debilidad muscular, que puede conducir a la muerte si se comprometen los músculos que intervienen en la respiración. Se pueden utilizar anticolinérgicos terciarios como la atropina como antídoto para una sobredosis con clorhidrato de donepezilo. Se recomienda la administración endovenosa de sulfato de atropina a una dosis ajustada para causar el efecto deseado: dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg por vía endovenosa, con dosis posteriores que dependerán de la respuesta clínica del paciente. Se han informado reacciones atípicas en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca con otros colinomiméticos cuando se los administra junto con anticolinérgicos cuaternarios como el glicopirrolato. Se desconoce si el clorhidrato de donepezilo y/o sus metabolitos pueden eliminarse a través de diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

Entre los signos de toxicidad en animales relacionados con la dosis se encuentran la

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Mañó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.859

disminución de los movimientos espontáneos, la posición decúbito prono, la marcha tambaleante, el lagrimeo, las convulsiones clónicas, la depresión respiratoria, la salivación, la miosis, los temblores, la fasciculación y la disminución de la temperatura corporal.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

PRESENTACIONES

Se presenta en envases conteniendo 30, 60, 90, 500 y 1000 cápsulas con microgránulos de liberación prolongada, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar desde 15°C hasta 30°C.

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

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.
Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A., Tel.: 4858-9000.
Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.
Los microgránulos son elaborados en Ing. Torcuato Di Tella 936/968 y Rivadavia 953/57, Avellaneda, Pcia. Bs. As.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 58.094.
Fecha última revisión: __/__

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Mano
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.659

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-02615619-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 13 de Enero de 2020

Referencia: EX-2019-81381240 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.13 12:41:32 -03:00

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.13 12:41:16 -03:00

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 122 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ALZETIX®

MEMANTINA CLORHIDRATO 7 mg / DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg
MEMANTINA CLORHIDRATO 14 mg / DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg
MEMANTINA CLORHIDRATO 21 mg / DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg
MEMANTINA CLORHIDRATO 28 mg / DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg

Cápsula con Microgránulos de Liberación Prolongada

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula con microgránulos de liberación prolongada de **ALZETIX® 7/10** contiene:

Donepezilo clorhidrato	10 mg
Memantina clorhidrato	7 mg
Excipientes:	
Esferas de azúcar	129 mg
Polivinilpirrolidona K 90	3.5 mg
Etilcelulosa 20	1.7 mg
Talco	3 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 5	0.8 mg
Miglyol 812	0.2 mg
Hidroxipropilcelulosa	10 mg
Gelatina*	59.5557964 mg
Dióxido de titanio*	1.42338 mg
Colorante FD&C azul N°1*	0.00252222 mg
Colorante FD&C rojo N°40*	0.003811 mg
Colorante FD&C amarillo N°6*	0.007564 mg
Colorante FD&C amarillo N°5*	0.0069264 mg

** Componentes de la cápsula de gelatina.*

Cada cápsula con microgránulos de liberación prolongada de **ALZETIX® 14/10** contiene:

Donepezilo clorhidrato	10 mg
Memantina clorhidrato	14 mg
Excipientes:	
Esferas de azúcar	180,1 mg
Polivinilpirrolidona K 90	7 mg
Etilcelulosa 20	3,4 mg
Talco	3,9 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 5	1,6 mg
Miglyol 812	0,4 mg
Hidroxipropilcelulosa	10 mg
Gelatina*	59,7872 mg
Dióxido de titanio*	1,0949 mg
Colorante amarillo tartrazina*	0,1142 mg
Colorante Azul FD&C N°1*	0,0174 mg

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.639

Colorante rojo allura FD&C N°40*	0,0083 mg

**Componentes de la cápsula de gelatina.*

Cada cápsula con microgránulos de liberación prolongada de **ALZETIX® 21/10** contiene:

Donepezilo clorhidrato	10 mg
Memantina clorhidrato	21 mg
Excipientes:	
Esferas de azúcar	231.2 mg
Polivinilpirrolidona K 90	10.5 mg
Etilcelulosa 20	5.1 mg
Talco	4.8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 5	2.4 mg
Miglyol 812	0.6 mg
Hidroxipropilcelulosa	10 mg
Gelatina*	74.251036 mg
Dióxido de titanio*	1.711044 mg
Colorante FD&C azul N°1*	0.00072 mg
Colorante FD&C amarillo N°6*	0.0372 mg

**Componentes de la cápsula de gelatina.*

Cada cápsula con microgránulos de liberación prolongada de **ALZETIX® 28/10** contiene:

Donepezilo clorhidrato	10 mg
Memantina clorhidrato	28 mg
Excipientes:	
Esferas de azúcar	282,3 mg
Polivinilpirrolidona K 90	14 mg
Etilcelulosa 20	6,8 mg
Talco	5,7 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 5	3,2 mg
Miglyol 812	0,8 mg
Hidroxipropilcelulosa	10 mg
Gelatina*	75,2719 mg
Dioxido de Titanio*	0,5148 mg
Colorante Rojo FD&C N°3*	0,0701 mg
Colorante azul brillante*	0,1392 mg

**Componentes de la cápsula de gelatina.*

Las cápsulas con microgránulos de liberación prolongada de **ALZETIX® 14/10** contiene tartrazina como colorante

La siguiente información tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna pregunta sobre ALZETIX®, consulte con su médico.

¿Qué es ALZETIX®?

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.659

ALZETIX® es un medicamento utilizado para tratar la Enfermedad de Alzheimer moderada a severa. ALZETIX® contiene 2 medicamentos: clorhidrato de memantina, un antagonista del receptor NMDA, y clorhidrato de donepezilo, un inhibidor de la acetilcolinesterasa. ALZETIX® está indicado en pacientes que están tomando clorihidrato de donepezilo 10 mg/día.

Se desconoce si el uso de ALZETIX® en niños es seguro y eficaz.

ANTES DE USAR ALZETIX®

Antes de comenzar con ALZETIX®, cuéntele a su médico todo sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted:

- tiene problemas cardíacos, incluidos latidos irregulares, lentos o rápidos
- tiene asma o problemas pulmonares
- tiene convulsiones (sacudidas rápidas del cuerpo y sin control)
- tiene úlceras estomacales
- tiene problemas de vejiga o de riñón
- tiene problemas en el hígado
- tiene programados procedimientos quirúrgicos (cirugías), dentales o de otra especialidad médica en los que pueda utilizarse anestesia
- sufre otras afecciones
- está embarazada o proyecta quedar embarazada. Se desconoce si ALZETIX® puede perjudicar al feto.
- está amamantando o proyecta amamantar (dar el pecho a su bebé). Se desconoce si ALZETIX® pasa a la leche materna. Hable con su médico y averigüe cuál es la mejor manera de alimentar a su bebé si toma ALZETIX®.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma o haya tomado recientemente, incluidos aquellos que se compran sin receta, vitaminas y suplementos dietarios o a base de hierbas. Los medicamentos pueden tener interacciones entre sí, que pueden causar efectos adversos serios.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Néstor Mario
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.889

A.N.M.A.T.
FOLIO
124
MESA DE ENTRADAS

Conozca los medicamentos que usted toma. Lleve un listado de ellos para mostrárselo a su médico cuando le indiquen uno nuevo.

No tome ALZETIX® si usted:

- es alérgico al clorhidrato de memantina, al clorhidrato de donepezilo, a medicamentos que contienen piperidinas o a alguno de los componentes de ALZETIX®. Lea la lista completa de componentes de ALZETIX® que figura en este prospecto.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

¿Cómo debo tomar ALZETIX®?

- Tome ALZETIX® exactamente de la manera que su médico le haya explicado.
- No altere la dosis ni deje de tomar ALZETIX® sin hablar con su médico.
- Tome ALZETIX® por vía oral 1 vez todas las noches antes de ir a dormir.
- Tome ALZETIX® con o sin alimentos.
- Las cápsulas de ALZETIX® se pueden abrir y verter el contenido sobre puré de manzana antes de tragar. Vierta todo el medicamento que contenga la cápsula sobre el puré de manzana. **No** divida la dosis.
- Si usted no abre las cápsulas de ALZETIX® para verter el contenido sobre puré de manzana, las cápsulas de ALZETIX® se deben tragar enteras. **No** parta, mastique ni triture las cápsulas de ALZETIX®.

¿Qué hacer si olvida de tomar una dosis o toma más de lo indicado?

- Si saltea una dosis, tome ALZETIX® cuando le toque tomar la siguiente dosis. **No** tome **2** dosis de ALZETIX® al mismo tiempo.
- **No** use ninguna cápsula de ALZETIX® que esté dañada o muestre signos de alteración.
- Si toma más cápsulas de ALZETIX® de las que debiera, llame a su médico o a un Centro de control de intoxicaciones, o concurra de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano, ya que puede requerir atención médica.

  Los teléfonos de los centros de control de intoxicaciones son:

  HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.839

A.N.M.A.T. FOLIO 126 MESA DE ENTRADAS

EFECTOS INDESEABLES

¿Cuáles son los posibles efectos indeseables o secundarios de ALZETIX®?

Al igual que los demás fármacos, ALZETIX® puede causar efectos indeseables, aunque no todos los pacientes los padecen.

ALZETIX® puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- **problemas musculares si necesita anestesia**
- **latido cardíaco lento y desmayos.** Esto sucede con más frecuencia en personas con problemas cardíacos. Llame al médico de inmediato si el paciente se desmaya al tomar ALZETIX®.
- **aumento de la acidez estomacal.** Esto eleva las probabilidades de úlcera y sangrado, en especial al tomar ALZETIX®. El riesgo es mayor para los pacientes que tuvieron úlceras o que toman aspirina u otros AINE.
- **náuseas y vómitos**
- **dificultad para orinar**
- **convulsiones**
- **empeoramiento de problemas pulmonares** en personas con asma u otra enfermedad pulmonar.

Los efectos secundarios más frecuentes del clorhidrato de memantina son:

- cefalea
- diarrea
- mareos

Los efectos secundarios más frecuentes del donepezilo son:

- diarrea
- falta de apetito (anorexia)
- hematomas (moretones)

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.839

Efectos secundarios con frecuencia muy rara:

- Trastornos musculoesqueléticos: Frecuencia muy rara (menos de 1 cada 10.000 personas): Rabdomiólisis (ver Precauciones).
- Trastornos del sistema nervioso: Frecuencia muy rara (menos de 1 cada 10.000 personas): Síndrome neuroléptico maligno. (ver Precauciones).

Dígale a su médico si presenta algún efecto secundario que le moleste o que persista.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ALZETIX®. Si necesita más información, pregúntele a su médico.

"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"

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE UTILIZO ALZETIX®?

Se ha reportado la ocurrencia muy rara de unas reacciones adversas serias llamadas rabdomiólisis y síndrome neuroléptico maligno asociadas a la administración de Donepezilo. Si ud. Utiliza este medicamento y presenta orina de color oscuro o rojo, disminución de la producción de orina, debilidad, rigidez o dolor muscular, fiebre, aumento de la frecuencia cardiaca o respiratoria, alteración de la presión arterial, sudoración abundante y/o alteraciones del estado de conciencia, deje de usar ALZETIX® y consulte a su médico inmediatamente.

Si Ud. Esta 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 ALZETIX® y consulte al médico inmediatamente.

RECORDATORIO

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

MODO DE CONSERVACIÓN

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. Nº 11.889

- Conserve ALZETIX® a temperatura desde 15 °C hasta 30 °C.
- Las cápsulas deben conservarse en su recipiente original.
- No ingiera después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIONES

Se presenta en envases conteniendo 30, 60, 90, 500 y 1000 cápsulas con microgránulos de liberación prolongada, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

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

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.
Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A., Tel.: 4858-9000.
Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.
Los microgránulos son elaborados en Ing. Torcuato Di Tella 936/968 y Rivadavia 953/57, Avellaneda, Pcia. Bs. As.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 58.094.
Fecha última revisión: __/__

A.N.M.A.T. FOLIO 128 MESA DE ENTRADAS

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
M.N. 11.889

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-03301485-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 15 de Enero de 2020

Referencia: EX-2019-81381240 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.15 14:33:12 -03:00

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.15 14:33:17 -03:00