República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9380-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Noviembre de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000235-19-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000235-19-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CELNOVA ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

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

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DONENOVA y nombre/s genérico/s DONEPEZILO CLORHIDRATO , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma CELNOVA ARGENTINA S.A. .

ARTICULO 2° - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 05/09/2019 14:21:16, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 05/09/2019 14:21:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 05/09/2019 14:21:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 05/09/2019 14:21:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 05/09/2019 14:21:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 05/09/2019 14:21:16 .

ARTICULO 3° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6° - Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000235-19-2

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.11.19 18:15:49 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.19 18:16:01 -03:00

Proyecto de Prospecto de Información para el Paciente

DONENOVA

DONEPEZILO CLORHIDRATO 5 mg – 10 mg

Comprimido recubierto

Venta Bajo Receta **Industria Portuguesa**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es DONENOVA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar DONENOVA
3. Cómo tomar DONENOVA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de DONENOVA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es DONENOVA y para qué se utiliza

DONENOVA (Donepezilo clorhidrato) pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la acetilcolinesterasa. Donepezilo incrementa los niveles de una sustancia (acetilcolina) del cerebro involucrada en la función de la memoria, haciendo más lenta la degradación de acetilcolina.

Se utiliza para tratar los síntomas de demencia en personas diagnosticadas con la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave. Los síntomas incluyen aumento de la pérdida de memoria, confusión y cambios de comportamiento

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar DONENOVA

No tome DONENOVA

- si es alérgico al donepezilo clorhidrato, a los derivados de la piperidina o a cualquier otro de los componentes de DONENOVA enumerados en la sección 6 de este prospecto.
- Si está embarazada, piensa que pudiera estarlo o está en período de lactancia.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar DONENOVA.
Informe a su médico si tiene o ha tenido:

- Antecedentes de úlcera de estómago o duodenal.
- Enfermedad del corazón (ritmo cardiaco irregular o muy lento).
- Convulsiones
- Asma u otra enfermedad pulmonar.
- Dificultad para orinar o enfermedad renal leve.

Debe evitar la toma de DONENOVA con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa y otros antagonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Interacción de DONENOVA con otros medicamentos
Informe a su médico si usted está tomando, ha tomado recientemente o puede tener que tomar otros medicamentos. Esto incluye medicamentos que el médico no le ha prescrito pero que los puede haber adquirido usted mismo en la farmacia. También aplica a medicamentos que usted puede tener que tomar en el futuro en el caso en el que usted continúe tomando DONENOVA. Estos medicamentos pueden debilitar o acentuar los efectos de DONENOVA.

Especialmente informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes tipos de medicamentos:

- Otros medicamentos para la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo galantamina.
- Medicamentos contra el dolor para el tratamiento de la artritis, por ejemplo ácido acetil salicílico, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como ibuprofeno o diclofenaco sódico.
- Medicamentos anticolinérgicos, por ejemplo tolterodina.
- Antibióticos, por ejemplo eritromicina, rifampicina.
- Medicamentos antifúngicos, por ejemplo ketoconazol e itraconazol.
- Antidepresivos, por ejemplo fluoxetina.
- Anticonvulsivantes, por ejemplo fenitoína, carbamazepina.
- Medicamentos para una enfermedad del corazón, por ejemplo quinidina, betabloqueantes (propanolol y atenolol).
- Relajantes musculares, por ejemplo diazepan, succinilcolina.
- Anestésicos generales.
- Medicamentos obtenidos sin receta, por ejemplo, medicamentos a base de plantas.

Si usted va a ser operado con anestesia general, debe informar a su médico y anestesista que usted está tomando DONENOVA, ya que este medicamento puede afectar a la cantidad de anestésico necesario.

Informe a su médico si tiene alguna enfermedad del riñón o del hígado. Los pacientes con enfermedad hepática grave no deben tomar DONENOVA. DONENOVA puede

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

utilizarse en pacientes con enfermedad renal y con enfermedad hepática de leve a moderada.

DONENOVA con alimentos, bebida y alcohol
La comida no influye en la absorción de DONENOVA.
DONENOVA no debe tomarse con alcohol, ya que el alcohol puede cambiar su efecto.

Embarazo, lactancia y fertilidad
Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
DONENOVA no debe utilizarse durante el periodo de lactancia.
DONENOVA no debe utilizarse durante el embarazo excepto en casos claramente necesarios.

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas
Su enfermedad puede afectar la capacidad de conducir o utilizar maquinaria y no debe llevar a cabo estas actividades a menos que su médico le indique que es seguro realizarlas. Donepezilo puede causar mareos y somnolencia, principalmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis. Si experimenta estos efectos, no debe conducir o utilizar maquinaria.

DONENOVA contiene lactosa
Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a algunos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar DONENOVA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

¿Cuánto DONENOVA debe usted tomar?

DONENOVA se administra por vía oral.

El tratamiento con DONENOVA se inicia con un comprimido de 5 mg, tomado una sola vez al día con un poco de agua, por la noche inmediatamente antes de acostarse. Después de un mes de tratamiento su médico podría indicarle un incremento de la dosis a 10 mg, una vez al día y por la noche. La dosis máxima recomendada es de 10 mg al día.

Si usted padece insuficiencia hepática (enfermedad que afecta al hígado) de intensidad leve o moderada o insuficiencia renal (enfermedad que afecta al riñón), puede tomar DONENOVA. Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento si tiene problemas de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

hígado o riñón. Los pacientes con insuficiencia hepática (enfermedad que afecta al hígado) de intensidad grave, no deben tomar DONENOVA.
Siga siempre las recomendaciones de su médico sobre cómo y cuándo tomar su medicamento. No cambie la dosis usted mismo sin el consejo de su médico.

¿Durante cuánto tiempo debe tomar DONENOVA?

Su médico le indicará cuánto tiempo debe tomar sus comprimidos. Necesitará visitar a su médico periódicamente para revisar su tratamiento y analizar sus síntomas.

Si interrumpe el tratamiento con DONENOVA

No deje de tomar los comprimidos a menos que su médico le diga que lo haga. Cuando se interrumpe el tratamiento con DONENOVA, los beneficios de su tratamiento desaparecen gradualmente.

Si toma más DONENOVA del que debe
No tome más de un comprimido cada día. En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico.

Si usted toma más DONENOVA de lo que debe, podrían producirse síntomas como sensación de malestar, salivación, sudoración, ritmo del corazón lento, presión sanguínea baja (mareo al ponerse de pie), problemas para respirar, pérdida de la conciencia, ataque s epilépticos o convulsiones.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777

Si olvidó tomar DONENOVA
So olvidó tomar una dosis, tome solamente una dosis al día siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar dosis olvidadas.

Si olvidó tomar el medicamento durante más de una semana, antes de volver a tomar el medicamento consulte con su médico.

Uso en niños
No se recomienda el uso de DONENOVA en niños.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos aunque no todas las personas los sufran.
Los siguientes efectos adversos se han notificado en personas que han tomado DONENOVA. Informe a su médico si tiene cualquiera de estos efectos mientras está tomando DONENOVA.

Efectos adversos graves
Debe informar a su médico inmediatamente si usted observa los mencionados efectos adversos graves. Usted puede necesitar tratamiento médico urgente.

- Daños en el hígado, por ejemplo, hepatitis. Los síntomas de la hepatitis son estar o sentirse enfermo, pérdida de apetito, malestar general, fiebre, prurito, coloración amarillenta de la piel y los ojos, y orina de color oscuro (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000).
- Úlceras en el estómago o en el duodeno. Los síntomas de las úlceras son dolor y malestar de estómago (indigestión) entre el ombligo y el esternón (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000).
- Sangrado en el estómago o en el intestino. Esto puede causar que usted tenga las heces como alquitrán negro o sangre visible desde el recto (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000).
- Mareos (ataques) o convulsiones (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000).
- Fiebre con rigidez muscular, sudoración, disminución del nivel de consciencia (pueden ser síntomas de una alteración denominada "Síndrome Neuroléptico Maligno") (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes).
- Debilidad, sensibilidad o dolor muscular, en particular si al mismo tiempo se encuentra mal, tiene fiebre o la orina es de color oscuro. Esto se puede deber a una destrucción anormal del músculo que puede llegar a ser mortal y provocar problemas renales (una enfermedad denominada rabdomiólisis).

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Diarrea.
- Sensación de malestar.
- Dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Resfriado
- Pérdida de apetito
- Alucinaciones
- Agitación
- Conducta agresiva
- Sueños anormales y pesadillas
- Desmayo
- Mareo
- Dificultad para dormir
- Vómitos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Molestias abdominales
- Incontinencia urinaria
- Erupción
- Picor
- Calambres musculares
- Fatiga
- Dolor
- Accidentes (los pacientes pueden ser más propensos a las caídas y a lesiones accidentales)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Convulsiones
- Disminución del ritmo del corazón (bradicardia)
- Hemorragia gastrointestinal, úlceras en estómago y duodeno (una parte del intestino)
- Aumento de un tipo de enzimas (creatininquinasa muscular) en la sangre

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Síntomas extrapiramidales (como temblor o rigidez de las manos o de las piernas)
- Alteraciones de la conducción cardiaca
- Alteración de la función del hígado, incluyendo hepatitis

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"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"

5. Conservación de DONENOVA

Mantener este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.

Conservar por debajo de 30°C.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de DONENOVA
El principio activo es el donepezilo clorhidrato.

Cada comprimido contiene 5 mg de donepezilo clorhidrato (equivalente a 4,56 mg de donepezilo)
Los demás componentes son: *Núcleo:* Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Almidón de maíz, Hidroxipropilcelulosa, Estearato
magnésico. *Recubrimiento:*Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol 400 y Talco.

Cada comprimido contiene 10 mg de hidrocloruro de donepezilo (equivalente a 9,12 mg de donepezilo)
Los demás componentes son: Núcleo: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Almidón de maíz, Hidroxipropilcelulosa, Estearato
magnésico. Recubrimiento:Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol 400, Talco y Óxido de hierro amarillo.

Aspecto del producto y tamaño del envase
DONENOVA 5 MG: Comprimidos recubiertos con película redondos, convexos y de color blanco.
DONENOVA 10 MG: Comprimidos recubiertos con película redondos, convexos y de color amarillo.

Envases conteniendo 28 , 30 ó 56 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° XXX

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: **CELNOVA ARGENTINA S.A.-** Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina

Dirección Técnica: María Laura Ciciliani – Farmacéutica

ELABORACION, ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO EN:

-**ATLANTIC PHARMA – Producoes Farmaceuticas S.A.** – Rua da Tapada Grande, No 2 – Abrunheira, Sintra – 2710-089 – Portugal

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO:

-**ATLANTIC PHARMA – Producoes Farmaceuticas S.A.** – Rua da Tapada Grande, No 2 – Abrunheira, Sintra – 2710-089 – Portugal

-**CELNOVA ARGENTINA S.A.-** Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires - Argentina

Lote: Vencimiento:

Fecha última revisión:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

anmat
Celnova Argentina S.A
CUIT 30712004130
Presidencia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Proyecto de Prospecto

DONENOVA
DONEPEZILO CLORHIDRATO 5 mg – 10 mg
Comprimido recubierto

Venta Bajo Receta **Industria Portuguesa**

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de DONENOVA – Donepezilo Clorhidrato 5 mg contiene:

Donepezilo Clorhidrato	5 mg*
Lactosa Monohidrato	91,25 mg
Celulosa Microcristalina	15,00 mg
Almidón de maíz	20,00 mg
Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución	3,00 mg
Estearato de Magnesio	0,75 mg
Hipromelosa 15CP	1,88 mg
Dióxido de titanio (CI=77891, E-171)	0,91 mg
Macrogol 400	0,19 mg
Talco	0,03 mg

*(equivalente a 4,56 mg de donepezilo base)

Cada comprimido recubierto de DONENOVA – Donepezilo Clorhidrato 10 mg contiene:

Donepezilo Clorhidrato	10 mg**
Lactosa Monohidrato	182,50 mg
Celulosa Microcristalina	30,00 mg
Almidón de maíz	40,00 mg
Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución	6,00 mg
Estearato de Magnesio	1,50 mg
Hipromelosa 15CP	3,75 mg
Dióxido de titanio (CI=77891, E-171)	1,74 mg
Macrogol 400	0,375 mg
Talco	0,06 mg
Óxido de hierro amarillo (E-172, CI=77492)	0,075 mg

**(equivalente a 9,12 mg de donepezilo base)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

INDICACIONES

DONENOVA está indicado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Grupo farmacoterapéutico: fármacos anti-demencia, anticolinesterasas. Código ATC: N06DA02

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

DONENOVA es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. DONENOVA *in vitro* es un inhibidor de este enzima más de 1000 veces más potente que de la butirilcolinesterasa, una enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central.

Enfermedad de Alzheimer

En pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en los ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5 mg o de 10 mg de donepezilo produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado de equilibrio (medida en la membrana de eritrocitos) del 63,3% y del 77,3% respectivamente, cuando se les practicaron medidas post-administración. Se ha demostrado que la inhibición de la acetilcolinesterasa (AchE) en los eritrocitos por el donepezilo clorhidrato está relacionada con los cambios en las ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos seleccionados de la cognición. El potencial del donepezilo clorhidrato para alterar el curso de la neuropatología subyacente no ha sido estudiado. Por tanto no se puede considerar que DONENOVA tenga algún efecto sobre el progreso de la enfermedad.

Se ha investigado la eficacia del tratamiento con donepezilo en cuatro ensayos controlados con placebo, 2 de 6 meses de duración y 2 de un año de duración.

En el ensayo clínico de 6 meses, al finalizar el tratamiento con donepezilo clorhidrato se realizó un análisis utilizando una combinación de tres criterios de eficacia: el ADA-cog (una medida de la función cognitiva), la impresión clínica de cambio evaluada por

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

un médico con la opinión de un cuidador (CIBIC-plus) (una medida de función global) y la subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia (CDR-ADL) (una medida de la capacidad en las relaciones sociales, en el hogar, en las aficiones y en el aseo personal).

Se consideró que respondieron al tratamiento los pacientes que cumplieron los criterios a continuación:

Respuesta=

Mejoría en la ADAS-cog de al menos 4 puntos.
No deterioro en la CIBIC-plus.
No deterioro en la CDR-ADL.

	% Respuesta población por intención de tratar n=365	% Respuesta población evaluable n=352
Grupo placebo	10%	10%
Grupo Donepezilo 5 mg	18%*	18%*
Grupo Donepezilo 10 mg	21%*	22%**

* p<0,05
**p<0,01

Donepezilo produjo un incremento de dosis pendiente estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes que se les consideró que respondieran al tratamiento.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente de 3 a 4 horas tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con la dosis. La semivida de la fase terminal de disposición es aproximadamente de 70 horas, por lo tanto, la administración de dosis únicas diarias múltiples da lugar a una aproximación gradual al estado de equilibrio. La aproximación al estado de equilibrio se alcanza dentro de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez en el estado de equilibrio, las concentraciones plasmáticas de donepezilo clorhidrato y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo de un día.

Los alimentos no afectaron a la absorción de donepezilo clorhidrato.

Distribución

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Aproximadamente el 95% de donepezilo está unido a las proteínas plasmáticas humanas. No se conoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepezilo. La distribución de donepezilo en diferentes tejidos corporales no ha sido estudiada definitivamente. Sin embargo, en un estudio de equilibrio de masas llevado a cabo en varones sanos, a las 240 horas de la administración de una dosis única de 5 mg de clorhidrato de donepezilo^{14}C-radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

Metabolismo/Excreción

Donepezilo clorhidrato se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 hasta múltiples metabolitos, no todos ellos identificados. Tras la administración de una dosis única de 5 mg de clorhidrato de donepezilo^{14}C-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como donepezilo clorhidrato inalterado (30%), como 6-O-desmetildonepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de donepezilo clorhidrato), como donepezil-cis-N-oxido (9%), como 5-O-desmetildonepezilo (7%) y como conjugado glucorónido del 5-O-desmetildonepezilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada fue recuperada en la orina (17% como donepezilo inalterado) y un 14,5% fue recuperada en la heces, indicando que la biotransformación y la eliminación urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de donepezilo clorhidrato y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

Las concentraciones plasmáticas de donepezilo descienden con una semivida de eliminación de aproximadamente 70 horas.

El sexo, raza y el hábito de fumar no tienen una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de donepezilo. La farmacocinética de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios ancianos sanos o en pacientes con Alzheimer o pacientes con demencia vascular. Sin embargo los niveles plasmáticos medios de los pacientes concuerdan estrechamente con los de los voluntarios sanos jóvenes.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada tienen incrementadas las concentraciones de donepezilo en el estado de equilibrio; AUC media alrededor de 48% y C_{max} media alrededor del 39% (ver sección *Posología y forma de administración*).

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Numerosos ensayos en animales de experimentación han demostrado que este compuesto causó pocos efectos aparte de los efectos farmacológicos previstos, consistentes en su acción de estimulación colinérgica (ver sección *Sobredosis*). El donepezilo clorhidrato no es mutagénico en ensayos de mutación de células de mamíferos y bacterianas. Se observaron algunos efectos clastogénicos in vitro a concentraciones claramente tóxicas para las células y más de 3000 veces las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio. No se observaron efectos clastogénicos u otros efectos genotóxicos en el modelo de micronúcleo de ratón in vivo. En estudios de carcinogénesis a largo plazo realizados tanto en ratas como en ratones no hubo evidencia de potencial oncogénico.

Donepezilo no tuvo efecto sobre la fertilidad en ratas, y no fue teratogénico en ratas ni en conejos, pero tuvo un ligero efecto en los nacidos muertos y en la supervivencia de las crías cuando se administró a ratas preñadas a 50 veces la dosis en humanos (ver sección *Fertilidad, embarazo y lactancia*).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Adultos/Pacientes de edad avanzada:
El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administrados en una sola dosis al día). DONENOVA se debe administrar por vía oral, por la noche inmediatamente antes de acostarse. La dosis de 5 mg/día se debe mantener durante al menos un mes, con el fin de permitir evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y para permitir que se alcancen las concentraciones del estado estacionario de donepezilo clorhidrato. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de DONENOVA puede incrementarse hasta 10 mg (administrados en una sola dosis al día). La dosis diaria máxima recomendada es de 10 mg. Dosis mayores de 10 mg/día no han sido estudiadas en los ensayos clínicos.

Tras la interrupción del tratamiento se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos de donepezilo clorhidrato. No hay evidencia de un efecto rebote tras una interrupción brusca del tratamiento.
Insuficiencia renal y hepática:
Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia renal, dado que el aclaramiento de donepezilo clorhidrato no se ve alterado por esta enfermedad.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Debido a un posible incremento de la exposición en insuficiencia hepática de intensidad leve a moderada (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*), el incremento de la dosis, debe realizarse de acuerdo a la tolerabilidad individual. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de donepezilo en niños.

CONTRAINDICACIONES

Donepezilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a donepezilo clorhidrato, a derivados de la piperidina o a cualquiera de sus componentes detallados al inicio. Donepezilo clorhidrato comprimidos recubiertos está contraindicado en el embarazo.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo a las directrices aceptadas (por ejemplo: DSM IV, ICD 10). El tratamiento con donepezilo clorhidrato solamente debe iniciarse si hay un cuidador disponible para que controle regularmente la toma del fármaco por el paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de donepezilo clorhidrato debe ser reevaluado de forma regular. La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico. No se puede predecir la respuesta individual a donepezilo.

No se ha investigado el uso de donepezilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave, con otros tipos de demencia, no con otros tipos de deterioro de la memoria (ej. deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

Anestesia: Donepezilo, como inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Trastornos cardiovasculares: Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardiaca (por ejemplo, bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con "síndrome de seno enfermo" u otros trastornos de la

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Se han notificado casos de síncope y de convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas.

Trastornos gastrointestinales: Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo de forma concomitante fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), deben ser monitorizados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los ensayos clínicos con donepezilo no demostraron un incremento, con relación al placebo, en la incidencia de úlceras pépticas o de hemorragias gastrointestinales.

Trastornos genitourinario: Aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo, los colinomiméticos pueden causar la obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

Trastornos neurológicos: Convulsiones: se cree que los colinomiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las convulsiones pueden ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Los colinomiméticos pueden tener la capacidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): Se han notificado casos de SNM, una patología que puede amenazar la vida, ocurre en muy raras ocasiones en asociación a donepezilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos de forma concomitante. El SNM se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, conciencia alterada y niveles de creatinfosfoquinasa elevados en suero. 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, el tratamiento con donepezilo deberá interrumpirse.

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

Debe evitarse la administración concomitante de donepezilo con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas o agonistas del sistema colinérgico.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Insuficiencia hepática grave: No existen datos de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Mortalidad en ensayos clínicos en demencia vascular

Se llevaron a cabo tres ensayos clínicos de 6 meses de duración que estudiaban personas que cumplían los criterios NINDS-AIREN sobre una probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIREN están diseñados para identificar a los pacientes cuya demencia parece ser debida solamente a causas vasculares y para excluir a los pacientes con enfermedad de Alzheimer. En el primer ensayo, las tasas de mortalidad fueron de 2/198 (1,0%) para el donepezilo clorhidrato de 5 mg, 5/206 (2,4%) en el donepezilo clorhidrato de 10 mg y 7/199 (3,5%) en el placebo. En el segundo ensayo, las tasas de mortalidad fueron de 4/208 (1,9%) en el donepezilo clorhidrato de 5 mg, de 3/215 (1,4%) en el donepezilo clorhidrato de 10 mg y de 1/193 (0,5%) en el placebo. En el tercer ensayo, las tasas de mortalidad fueron de 11/648 (1,7%) en el donepezilo clorhidrato de 5 mg y de 0/326 (0%) en el placebo. La tasa de mortalidad para los tres ensayos VaD combinados en el grupo del donepezilo clorhidrato (1,7%) fue numéricamente más alta que en el grupo de placebo (1,1%), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que tomaban tanto donepezilo clorhidrato como placebo parecen ser debidas a varias causas relacionadas con lo vascular, lo que podría esperarse en población de pacientes de edad avanzada con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares graves no mortales y mortales, no mostró diferencia en la tasa de acontecimientos en el grupo de donepezilo clorhidrato respecto al placebo.

En ensayos agrupados sobre la enfermedad de Alzheimer (n=4146), y cuando estos estudios de la demencia de Alzheimer se unieron con otros estudios de demencia incluyendo los estudios de demencia vascular (total n=6888), la tasa de mortalidad en los grupos placebo superaba numéricamente a la de los grupos del donepezilo clorhidrato.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Donepezilo clorhidrato y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina o digoxina en humanos. La administración concomitante con digoxina o cimetidina no afecta al metabolismo del donepezilo clorhidrato. Estudios in vitro han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

P450 y en menor proporción la 2D6 están involucradas en el metabolismo del donepezilo clorhidrato. Los estudios de interacción del medicamento llevados a cabo in vitro muestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de la CYP3A4 y de la 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo del donepezilo clorhidrato. Por lo tanto, estos y otros inhibidores de la CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de la CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de donepezilo clorhidrato. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de donepezilo clorhidrato alrededor de un 30% aproximadamente.

Según dos estudios in vitro, donepezilo muestra poca o ninguna evidencia de inhibición directa de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 en concentraciones clínicamente relevantes.

Los inductores enzimáticos, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de donepezilo clorhidrato. Dado que la magnitud del efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución. El donepezilo clorhidrato puede interferir potencialmente con fármacos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o antagonistas colinérgicos o fármacos beta bloqueantes que tienen efectos sobre la conducción cardíaca.
En un estudio in vitro, se observó quedonepezilo no era un sustrato de la glicoproteína P.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de donepezilo en mujeres embarazadas. Estudios en animales no han demostrado efecto teratogénico pero han mostrado toxicidad peri y post natal (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.
DONENOVA no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea claramente necesario.

Lactancia

Donepezilo se excreta en la leche de ratas. Se desconoce si donepezilo clorhidrato se elimina en la leche materna y no hay estudios en mujeres en período de lactancia. Por lo tanto, las mujeres que estén tomando donepezilo no deben dar el pecho.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Donepezilo tiene una influencia leve o moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
La enfermedad de Alzheimer puede provocar deterioro en la capacidad para conducir o compromete la capacidad de utilizar máquinas. Además, donepezilo puede inducir a fatiga, mareos y calambres musculares, principalmente al inicio o al incrementar la dosis. La capacidad de los pacientes tratados con donepezilo para conducir u operar con maquinaria compleja debe ser evaluada de forma rutinaria por el médico que les esté tratando.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea, calambres musculares, fatiga, nauseas, vómitos e insomnio.

Las reacciones adversas notificadas con una frecuencia mayor que como casos aislados se enumeran más abajo, por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10000 a < 1/1000), muy raras (< 1/10000) y frecuencia no conocida, no pueden estimarse a partir de los datos disponibles.

Clasificación según órgano sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Resfriado común			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia			
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones** Agitación** Conducta agresiva** Sueños anormales y pesadillas**			
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareo Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno
Trastornos cardíacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular	

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

				Bloqueo auriculoventricular	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Vómitos Molestia abdominal	Hemorragia gastrointestinal Ulcera gástrica y duodenal		
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática que incluye hepatitis***	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y trastornos óseos		Calambres musculares			Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cefalea	Fatiga Dolor			
Exploraciones complementarias			Pequeño aumento en la concentración sérica de creatinín quinasa muscular		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Accidente			

*En los pacientes investigados por síncope o convulsiones debe considerarse la posibilidad de bloqueo cardíaco o de largas pausas sinusales (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

** Casos de alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, agitación y conducta agresiva se han resuelto mediante la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

*** En casos de alteración hepática inexplicada, debe considerarse la retirada de donepezilo.

- Se ha notificado la aparición de rabdomiólisis con independencia del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha relación temporal con el inicio del tratamiento con donepezilo o el aumento de la dosis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

"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"

SOBREDOSIS

La mediana estimada de la dosis letal de donepezilo clorhidrato, tras la administración de una dosis oral única a ratones y a ratas es de 45 y de 32 mg/kg, respectivamente, es decir, aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg/día. Se observaron en animales signos de estimulación colinérgica relacionada con las dosis, que incluyeron reducción de los movimientos espontáneos, posición en decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, insuficiencia respiratoria, salivación, miosis, fasciculación e hipotermia en la superficie corporal.

La sobredosificación con inhibidores de la colinesterasa puede dar lugar a crisis colinérgicas, caracterizadas por náuseas violentas, vómitos, salivación, sudores, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que se observe un incremento de la debilidad muscular, que podría conducir a la muerte si los músculos respiratorios están involucrados.

Como en cualquier caso de sobredosificación, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como antídotos en caso de sobredosis por donepezilo. Se recomienda administrar una inyección intravenosa de sulfato de atropina de forma titulada: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg i.v., con dosis posteriores basadas en la respuesta clínica. Se han comunicado respuestas atípicas en la tensión arterial y en la frecuencia cardiaca con otros colinomiméticos cuando se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato. Se desconoce si donepezilo clorhidrato y/o sus metabolitos pueden ser eliminados mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN

Blisters transparentes de PVC+PVdC/Aluminio.
Envases conteniendo 28, 30 ó 56 comprimidos recubiertos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. No utilizar después de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: **CELNOVA ARGENTINA S.A.-** Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina

Dirección Técnica: María Laura Ciciliani – Farmacéutica

ELABORACION, ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO EN:

-ATLANTIC PHARMA – Producoes Farmaceuticas S.A. – Rua da Tapada Grande, No 2 – Abrunheira, Sintra – 2710-089 – Portugal

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO:

-ATLANTIC PHARMA – Producoes Farmaceuticas S.A. – Rua da Tapada Grande, No 2 – Abrunheira, Sintra – 2710-089 – Portugal

-CELNOVA ARGENTINA S.A.- Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires - Argentina

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Lote: Vencimiento:

Fecha última revisión:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat

CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

anmat

Celnova Argentina S.A
CUIT 30712004130
Presidencia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO
(FOIL BLISTER)

DONENOVA
DONEZEPILO CLORHIDRATO 10 mg
Comprimido recubierto

Lote: Vencimiento:

Última revisión:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

Celnova Argentina S.A
CUIT 30712004130
Presidencia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO
(FOIL BLISTER)

DONENOVA
DONEZEPILO CLORHIDRATO 5 mg
Comprimido recubierto

Lote:

Vencimiento:

Última revisión:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat

CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

anmat

Celnova Argentina S.A
CUIT 30712004130
Presidencia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
(ESTUCHE)

DONENOVA
DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg
Comprimido recubierto

Venta Bajo Receta Industria Portuguesa

Cada comprimido recubierto de DONENOVA- Donepezilo Clorhidrato 10 mg contiene:

Donepezilo Clorhidrato	10 mg*
Lactosa Monohidrato	182,50 mg
Celulosa Microcristalina	30,00 mg
Almidón de maíz	40,00 mg
Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución	6,00 mg
Estearato de Magnesio	1,50 mg
Hipromelosa 15CP	3,75 mg
Dióxido de titanio (CI=77891, E-171)	1,74 mg
Macrogol 400	0,375 mg
Talco	0,06 mg
Óxido de hierro amarillo (E-172, CI=77492)	0,075 mg

*Equivalente a 9,12 mg de donepezilo base

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. No utilizar después de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día de ese mes

Presentación: Envases conteniendo 28, 30 ó 56 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° xxxxxxxxxx

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A.- Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina

Dirección Técnica: María Laura Ciciliani – Farmacéutica

ELABORACION, ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO EN:

-ATLANTIC PHARMA – Producoes Farmaceuticas S.A. – Rua da Tapada Grande, No 2 – Abrunheira, Sintra – 2710-089 – Portugal

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO:

-ATLANTIC PHARMA – Producoes Farmaceuticas S.A. – Rua da Tapada Grande, No 2 – Abrunheira, Sintra – 2710-089 – Portugal

-CELNOVA ARGENTINA S.A.- Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires - Argentina

Lote: Vencimiento:

Última revisión: Agosto 2018

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

anmat
Celnova Argentina S.A
CUIT 30712004130
Presidencia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
(ESTUCHE)

DONENOVA
DONEPEZILO CLORHIDRATO 5 mg
Comprimido recubierto

Venta Bajo Receta

Industria Portuguesa

Cada comprimido recubierto de DONENOVA – Donepezilo Clorhidrato 5 mg contiene:

Donepezilo Clorhidrato	5 mg *
Lactosa Monohidrato	91,25 mg
Celulosa Microcristalina	15,00 mg
Almidón de maíz	20,00 mg
Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución	3,00 mg
Estearato de Magnesio	0,75 mg
Hipromelosa 15CP	1,88 mg
Dióxido de titanio (CI=77891, E-171)	0,91 mg
Macrogol 400	0,19 mg
Talco	0,03 mg

*Equivalente a 4,56 mg de donepezilo base

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. No utilizar después de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día de ese mes

Presentación: Envases conteniendo 28, 30 ó 56 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° xxxxxxxxxx

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A.- Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina

Dirección Técnica: María Laura Ciciliani – Farmacéutica

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ELABORACION, ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO EN:

-ATLANTIC PHARMA – Producoes Farmaceuticas S.A. – Rua da Tapada Grande, No 2 – Abrunheira, Sintra – 2710-089 – Portugal

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO:

-ATLANTIC PHARMA – Producoes Farmaceuticas S.A. – Rua da Tapada Grande, No 2 – Abrunheira, Sintra – 2710-089 – Portugal

-CELNOVA ARGENTINA S.A.- Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires - Argentina

Lote: Vencimiento:

Última revisión: Agosto 2018

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

anmat
Celnova Argentina S.A
CUIT 30712004130
Presidencia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

25 de noviembre de 2019

DISPOSICIÓN N° 9380

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59106

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2001-000235-19-2

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
DONEPEZILO CLORHIDRATO 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	659039
DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	659042

SERRESE Fernando Ezequiel
CUIL 20351122480

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 19 DE NOVIEMBRE DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 9380

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59106

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: CELNOVA ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

Nº de Legajo de la empresa: 7467

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DONENOVA

Nombre Genérico (IFA/s): DONEPEZILO CLORHIDRATO

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
DONEPEZILO CLORHIDRATO 5 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 91,25 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 15 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ 20 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION 3 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,75 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,91 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 400 0,19 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,03 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA 15 CP 1,88 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLÍSTERS CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLÍSTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASE POR 2 BLISTERS CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE POR 4 BLISTERS CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE POR 3 BLISTERS CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28, 56, 30

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL. NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO. LA FECHA DE CADUCIDAD ES EL ÚLTIMO DÍA DE ESE MES.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N06DA02

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: fármacos anti-demencia, anticolinesterasas.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: DONENOVA está indicado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ATLANTIC PHARMA - PRODUCOES FARMACEUTICAS S.A.	RUA DA TAPADA GRANDE, NO 2 - ABRUNHEIRA, SINTRA - 2710-089		PORTUGAL (REPÚBLICA PORTUGUESA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ATLANTIC PHARMA - PRODUCOES FARMACEUTICAS S.A.	RUA DA TAPADA GRANDE, NO 2 - ABRUNHEIRA, SINTRA - 2710-089		PORTUGAL (REPÚBLICA PORTUGUESA)

c)Acondicionamiento secundario:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ATLANTIC PHARMA - PRODUCOES FARMACEUTICAS S.A.	RUA DA TAPADA GRANDE, NO 2 - ABRUNHEIRA, SINTRA - 2710-089		PORTUGAL (REPÚBLICA PORTUGUESA)
CELNOVA ARGENTINA S.A.	TALCAHUANO 461/63	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A	398/2018	TALCAHUANO 461	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: PORTUGAL (REPÚBLICA PORTUGUESA)

País de origen: PORTUGAL (REPÚBLICA PORTUGUESA)

País de procedencia del producto: PORTUGAL (REPÚBLICA PORTUGUESA)

Nombre comercial: DONENOVA

Nombre Genérico (IFA/s): DONEPEZILO CLORHIDRATO

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
DONEPEZILO CLORHIDRATO 10 mg

Excipiente (s)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

LACTOSA MONOHIDRATO 182,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 30 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ 40 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION 6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 15 CP 3,75 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO E 171 1,74 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 400 0,375 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,06 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,075 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLÍSTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASE POR 2 BLISTERS CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE POR 4 BLISTERS CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE POR 3 BLISTERS CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28, 56, 30

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL. NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO. LA FECHA DE CADUCIDAD ES EL ÚLTIMO DÍA DE ESE MES.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N06DA02

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: fármacos anti-demencia, anticolinesterasas

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: DONENOVA está indicado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ATLANTIC PHARMA - PRODUCOES FARMACEUTICAS S.A.	RUA DA TAPADA GRANDE, NO 2 - ABRUNHEIRA, SINTRA - 2710-089		PORTUGAL (REPÚBLICA PORTUGUESA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ATLANTIC PHARMA - PRODUCOES FARMACEUTICAS S.A.	RUA DA TAPADA GRANDE, NO 2 - ABRUNHEIRA, SINTRA - 2710-089		PORTUGAL (REPÚBLICA PORTUGUESA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ATLANTIC PHARMA - PRODUCOES FARMACEUTICAS S.A.	RUA DA TAPADA GRANDE, NO 2 - ABRUNHEIRA, SINTRA - 2710-089		PORTUGAL (REPÚBLICA PORTUGUESA)
CELNOVA ARGENTINA S.A.	TALCAHUANO 461/63	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A	398/2018	TALCAHUANO 461	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: PORTUGAL (REPÚBLICA PORTUGUESA)

País de origen: PORTUGAL (REPÚBLICA PORTUGUESA)

País de procedencia del producto: PORTUGAL (REPÚBLICA PORTUGUESA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) añosa partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000235-19-2

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.