



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

DISPOSICIÓN Nº **7783**

BUENOS AIRES, 18 DIC 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006050-13-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y la información del paciente para la Especialidad Medicinal denominada AUROBRAL / CLORHIDRATO DE DONEPECILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg - 10 mg, aprobada por Certificado Nº 47.223

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 Nº: 5904/96 y la Circular ANMAT Nº 004/2013.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



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

DISPOSICIÓN N° 7783

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 128 obra el informe técnico favorable del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y la información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada AUROBRAL / CLORHIDRATO DE DONEPECILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg - 10 mg, aprobada por Certificado N° 47.223 y Disposición N° 3824/98, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 89 a 109, para los prospectos y de fojas 110 a 127, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3824/98 los prospectos autorizados por las fojas 89 a 95 y la información para el paciente autorizada por las fojas 110 a 115 de las



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

DISPOSICIÓN N°

7783

aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.223 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.


ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, la información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006050-13-9

DISPOSICIÓN N°

js

7783


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2783** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.223 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AUROBRAL / CLORHIDRATO DE DONEPECILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg – 10 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3824/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014854-97-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 3712/12.-	Prospectos de fs. 89 a 109, corresponde desglosar de fs. 89 a 95. Información para el paciente de fs. 110 a 127, corresponde desglosar de fs. 110 a 115.-

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

Handwritten initials: H and a signature



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 47.223 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **18.DIC.2013** del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-006050-13-9

DISPOSICIÓN Nº

js

7783

HH
Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

Aurobral®
Clorhidrato de Donepecilo
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de **Aurobral® 5 mg** contiene: Clorhidrato de Donepecilo 5 mg; Excipientes: Lactosa monohidrato; Almidón; Croscarmelosa sódica; Povidona; Estearato de magnesio; Opadry® Y-S-1-7006; Opadry® Y-30-18037; Simeticona emulsionada; Colorante azul brillante: c.s.

Cada comprimido recubierto de **Aurobral® 10 mg** contiene: Clorhidrato de Donepecilo 10 mg; Excipientes: Lactosa monohidrato; Almidón; Croscarmelosa sódica; Povidona; Estearato de magnesio; Opadry® Y-S-1-7006; Opadry® Y-30-18037; Simeticona emulsionada; Amarillo de quinoleína laca aluminica: c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: N06DA02

Fármacos contra la demencia; anticolinesterásicos.

INDICACIONES:

Aurobral® está indicado para el tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve, moderada y severa.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

El Clorhidrato de Donepecilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. El Clorhidrato de Donepecilo es *in vitro* un inhibidor más de 1000 veces más potente de esta enzima que de la butirilcolinesterasa, una enzima que está presente principalmente fuera del sistema nervioso central.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción:

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente 3 a 4 horas después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva aumentan en proporción a la dosis. La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 70 horas, por lo tanto, la administración de dosis únicas diarias múltiples da como resultado una aproximación gradual hacia el estado estacionario. La aproximación al estado estacionario se alcanza dentro de las 3 semanas después del inicio de la terapia. Una vez en el estado estacionario, las concentraciones en plasma de Clorhidrato de Donepecilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del transcurso del día. El alimento no afectó la absorción del Clorhidrato de Donepecilo.

Distribución:

El Clorhidrato de Donepecilo está unido a las proteínas plasmáticas humanas aproximadamente en un 95%. La unión a proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepezilo no se conoce. La distribución del Clorhidrato de Donepecilo en diversos tejidos del cuerpo no ha sido estudiada definitivamente. Sin embargo, en un estudio de balance de masas realizado en voluntarios varones sanos, 240 horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de Clorhidrato de Donepecilo marcado con ¹⁴C, aproximadamente el 28% de la dosis permaneció sin recuperar. Esto sugiere que el Clorhidrato de Donepecilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el cuerpo durante más de 10 días.

Metabolismo/Excreción:


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



El Clorhidrato de Donepecilo se excreta inalterado en la orina y se metaboliza por el sistema del citocromo P450 a múltiples metabolitos, de los cuales no todos han sido identificados. Tras la administración de una dosis única de 5 mg de Clorhidrato de Donepecilo marcado con ^{14}C , la radiactividad del plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como Clorhidrato de Donepecilo inalterado (30%), 6-O-desmetildonepecilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar al Clorhidrato de Donepecilo), donepecil-cis-N-óxido (9%), 5-O-desmetildonepecilo (7%) y el conjugado glucurónico de 5-O-desmetildonepecilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada se recuperó en la orina (17% como Donepecilo inalterado), y el 14,5% se recuperó en las heces, sugiriendo la biotransformación y la excreción urinaria como las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera la recirculación enterohepática de Clorhidrato de Donepecilo y/o de cualquiera de sus metabolitos.

Las concentraciones plasmáticas de Donepecilo disminuyen con una vida media de aproximadamente 70 horas.

El sexo, la raza y los antecedentes de tabaquismo no tienen influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de Clorhidrato de Donepecilo. La farmacocinética del Donepecilo no ha sido estudiada formalmente en individuos ancianos sanos o en pacientes con demencia de Alzheimer o vascular. Sin embargo, los niveles plasmáticos medios en los pacientes concuerdan estrechamente con los de voluntarios jóvenes sanos.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada tienen concentraciones aumentadas de Donepecilo en el estado estacionario, AUC media de 48% y $C_{\text{máx}}$ media de 39% (ver *Posología y Modo de Administración*).

Datos pre-clínicos de seguridad:

Numerosas pruebas en animales de experimentación han demostrado que este compuesto produce pocos efectos distintos de los efectos farmacológicos previstos consistentes con su acción como estimulante colinérgico (Ver *Sobredosis*). El Donepecilo no es mutagénico en ensayos de mutación en células de mamíferos y bacterianas. Se observaron algunos efectos clastogénicos *in vitro* a concentraciones abiertamente tóxicas para las células y a más de 3000 veces las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario. No se observó efecto clastogénico u otros efectos genotóxicos en el modelo de micronúcleos de ratón *in vivo*. No hubo evidencia de potencial oncogénico en estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas ni ratones.

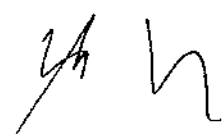
El Clorhidrato de Donepecilo no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas, y no fue teratogénico en ratas o conejos, pero tuvo un ligero efecto sobre los nacidos muertos y la supervivencia temprana de las crías cuando se administró a ratas preñadas a 50 veces la dosis humana (ver *Embarazo y Lactancia*).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos/Ancianos:

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (dosificación una vez al día). **Aurobral[®]** debe tomarse por vía oral, por la noche, justo antes de irse a acostar. La dosis de 5 mg/día debe mantenerse durante al menos un mes con el fin de permitir evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y permitir que se alcancen las concentraciones de Clorhidrato de Donepecilo del estado estacionario. Tras una evaluación clínica de un mes de tratamiento con 5 mg/día, la dosis de **Aurobral[®]** puede aumentarse a 10 mg/día (dosificación una vez al día). La dosis diaria máxima recomendada es de 10 mg.

El tratamiento debe iniciarse y supervisarse por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo a las guías aceptadas (por Ej., DSM IV, ICD 10). El tratamiento con Donepecilo se debe iniciar únicamente si hay un asistente de salud disponible quien controlará regularmente la toma del fármaco por el paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, el beneficio clínico de Donepecilo debe reevaluarse con una frecuencia regular. Debe considerarse la discontinuación cuando





ya no se manifieste la evidencia de un efecto terapéutico. La respuesta individual a Donepecilo no se puede predecir.

Tras la discontinuación del tratamiento, se observa una reducción gradual de los efectos beneficiosos de **Aurobral**[®].

Insuficiencia renal y hepática:

Para los pacientes con insuficiencia renal puede seguirse un esquema de dosis similar, dado que la eliminación de Clorhidrato de Donepecilo no se ve afectada por esta condición.

Debido a la posible exposición aumentada en la insuficiencia hepática leve a moderada (ver *Propiedades farmacocinéticas*), el aumento de la dosis debe realizarse de acuerdo a la tolerabilidad individual. No existen datos para pacientes con insuficiencia hepática grave.

Niños:

Aurobral[®] no está recomendado para uso en niños.

CONTRAINDICACIONES:

Aurobral[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Clorhidrato de Donepecilo, a derivados de la piperidina, o a cualquier excipiente utilizado en la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

No se ha investigado el uso de **Aurobral**[®] en pacientes con demencia de Alzheimer severa, otros tipos de demencia u otros tipos de deterioro de la memoria (por Ej., declinación cognitiva relacionada con la edad).

Anestesia:

Aurobral[®], como un inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular de tipo succinilcolina durante la anestesia.

Condiciones Cardiovasculares:

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por Ej., bradicardia). La posibilidad para esta acción puede ser particularmente importante para los pacientes con "síndrome del seno enfermo" u otras condiciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo senoauricular o auriculoventricular.

Ha habido informes de síncope y convulsiones. En la investigación de estos pacientes debe considerarse la posibilidad de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas.

Condiciones Gastrointestinales:

Los pacientes con riesgo aumentado de desarrollar úlceras, por Ej., aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa o aquellos que reciben fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) en forma concomitante, deben ser monitoreados para detectar síntomas. Sin embargo, los estudios clínicos con **Aurobral**[®] no mostraron ningún aumento en relación al placebo, en la incidencia ya sea de enfermedad ulcerosa péptica o hemorragia gastrointestinal.

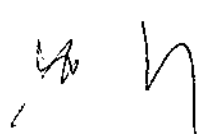
Genitourinario:

Aunque no se observó en los estudios clínicos con **Aurobral**[®], los colinomiméticos pueden causar obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

Condiciones Neurológicas:

Convulsiones: Se cree que los colinomiméticos tienen cierta posibilidad de causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad convulsiva también puede ser una de las manifestaciones de la Enfermedad de Alzheimer. Los colinomiméticos pueden tener la posibilidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): SNM, una condición potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa, se han informado que ocurre muy rara vez en asociación con donepecilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos concomitantes. Otros signos pueden ser 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 debe interrumpirse.



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Condiciones Pulmonares:

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben prescribirse con precaución en pacientes con antecedente de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Debe evitarse la administración de **Aurobral®** en forma concomitante con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Insuficiencia Hepática Severa:

No hay datos para pacientes con insuficiencia hepática severa.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mal absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Mortalidad en Estudios Clínicos de Demencia Vascolar:

Se realizaron tres ensayos clínicos de 6 meses de duración estudiando individuos que cumplieran los criterios NINDS-AIREN para demencia vascular (DV) probable o posible. Los criterios NINDS-AIREN están diseñados para identificar a pacientes cuya demencia parece deberse únicamente a causas vasculares y para excluir a pacientes con enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron 2/198 (1.0%) con 5 mg de Clorhidrato de Donepecilo, 5/206 (2.4%) con 10 mg de Clorhidrato de Donepecilo y 7/199 (3.5%) con placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron 4/208 (1.9%) con 5 mg de Clorhidrato de Donepecilo, 3/215 (1.4%) con 10 mg de Clorhidrato de Donepecilo y 1/193 (0.5%) con placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron 11/648 (1.7%) con 5 mg de Clorhidrato de Donepecilo y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad de los tres estudios de demencia vascular combinados en el grupo de Clorhidrato de Donepecilo (1.7%) fue numéricamente mayor que en el grupo placebo (1.1%), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en pacientes que tomaron ya sea Clorhidrato de Donepecilo o placebo parecen ser el resultado de distintas causas vasculares asociadas, lo que podría esperarse en esta población de ancianos con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los eventos vasculares serios no fatales y fatales no mostró diferencia en la tasa de ocurrencia en el grupo de Clorhidrato de Donepecilo en relación a placebo.

En estudios combinados de enfermedad de Alzheimer (n=4146), y cuando estos estudios de enfermedad de Alzheimer se agruparon con otros estudios de demencia incluyendo los estudios de demencia vascular (n total =6888), la tasa de mortalidad en los grupos de placebo excedió numéricamente la de los grupos de Clorhidrato de Donepecilo.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

El Clorhidrato de Donepecilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina o digoxina en el ser humano. El metabolismo del Clorhidrato de Donepecilo no es afectado por la administración concurrente de digoxina o cimetidina. Los estudios in vitro han demostrado que las isoenzimas del citocromo P450 3A4 y en menor grado 2D6 participan en el metabolismo del Donepecilo. Estudios de interacción de fármacos realizados in vitro demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores del CYP3A4 y 2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo del Donepecilo. Por lo tanto, estos y otros inhibidores del CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, e inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo del Donepecilo. En un estudio en voluntarios sanos, el ketoconazol aumentó las concentraciones medias del Donepecilo en alrededor de un 30%. Los inductores enzimáticos, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y el alcohol pueden reducir los niveles de Donepecilo. Dado que la magnitud de un efecto inhibitor o inductor es desconocida, estas combinaciones de fármacos deben utilizarse con cuidado. El Clorhidrato de Donepecilo tiene el potencial de interferir con medicamentos que tienen actividad anticolinérgica. También existe la posibilidad de actividad sinérgica con tratamiento concomitante que incluya fármacos tales como succinilcolina, otros agentes bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o agentes beta bloqueantes que tienen efectos sobre la conducción cardíaca.

Embarazo y Lactancia:
Embarazo:

No existen datos adecuados sobre el uso de Donepecilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han demostrado efecto teratogénico pero han demostrado toxicidad peri y post natal (ver *Datos preclínicos de seguridad*). El riesgo potencial para seres humanos es desconocido.

Aurobral® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia:

El Donepecilo se excreta en la leche de ratas. No se sabe si el Clorhidrato de Donepecilo se excreta en la leche materna humana y no existen estudios en mujeres en período de lactancia. Por lo tanto, las mujeres que toman Donepecilo no deben amamantar.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas:

El paciente no debe manejar o realizar tareas peligrosas hasta tanto no se conozca su reacción individual al medicamento.

El Donepecilo tiene una influencia menor o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

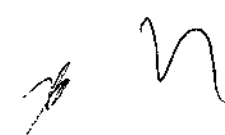
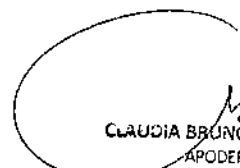
La demencia puede provocar un deterioro del rendimiento en la conducción o comprometer la capacidad para utilizar maquinaria. Además, el Donepecilo puede inducir fatiga, mareos y calambres musculares, sobre todo al iniciar o aumentar la dosis. El médico tratante debe evaluar sistemáticamente la capacidad de los pacientes que toman Donepecilo para continuar conduciendo o manejando maquinarias complejas.

REACCIONES ADVERSAS:

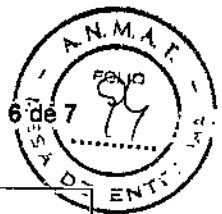
Los eventos adversos más frecuentes son diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

Las reacciones adversas informadas como más de un caso aislado se enumeran a continuación, por clase de sistema de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$) y desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de Sistema de Órganos	Muy Frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Rara	Muy rara
Infecciones e infestaciones		Resfrío común			
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Anorexia			
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones** Agitación** Comportamiento agresivo** Sueños anormales y pesadillas**			
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareo Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome Neuroléptico Maligno
Trastornos cardiacos			Bradicardia	Bloqueo seno	

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



				auricular	
				Bloqueo aurículo-ventricular	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Vómitos Trastorno abdominal	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástricas y duodenales		
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática incluyendo hepatitis***	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción cutánea Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos		Calambres musculares			
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria			
Trastornos generales y del sitio de administración	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor			
Estudios de laboratorio			Aumento menor en la concentración sérica de creatinina muscular		
Lesión y envenenamiento		Accidente			

* En la investigación de los pacientes por síncope o convulsiones debe considerarse la posibilidad de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas (ver *Advertencias y Precauciones*)

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

*** En casos de disfunción hepática no explicada, debe considerarse el retiro de **Aurobrai**®.

SOBREDOSIS:

La dosis letal media estimada de Clorhidrato de Donepecilo tras la administración de una dosis única por vía oral en ratones y ratas es de 45 y 32 mg/kg, respectivamente, o aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg por día. Se observaron signos de estimulación colinérgica relacionados con la dosis en animales e incluyeron la reducción de movimientos espontáneos, posición en decúbito prono, marcha

Handwritten signature

Handwritten signature
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.

tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, depresión respiratoria, salivación, miosis, fasciculación y hipotermia de la superficie corporal.

La sobredosificación con inhibidores de la colinesterasa puede dar lugar a crisis colinérgicas caracterizadas por náuseas severas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. El aumento de la debilidad muscular es una posibilidad y puede producir la muerte si están involucrados los músculos respiratorios.

Al igual que en cualquier caso de sobredosis, deben utilizarse medidas generales de apoyo. Pueden utilizarse anticolinérgicos terciarios tales como la atropina como un antídoto para la sobredosis de **Aurobral**[®]. Se recomienda sulfato de atropina por vía intravenosa ajustada al efecto: una dosis inicial del 1 a 2 mg IV con dosis posteriores basadas en la respuesta clínica. Se han informado respuestas atípicas en la presión arterial y la frecuencia cardíaca con otros colinomiméticos cuando se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios tales como glicopirrolato. No se sabe si el Clorhidrato el Donepecilo y/o sus metabolitos pueden eliminarse mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

PRESENTACIONES:

Aurobral[®] 5 mg y 10 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

CONSERVAR POR DEBAJO DE 25°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.223

País de procedencia: Argentina

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054 - Beccar - San Isidro - Pcia de Buenos Aires

Acondicionamiento primario y secundario en: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247

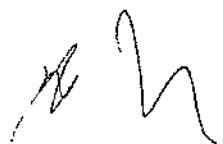
Distribuido por:

AstraZeneca S.A. - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélda de Benedetti – Farmacéutica.

Fecha de revisión:

Disposición ANMAT N°.....



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Aurobral® **Clorhidrato de Donepecilo** Comprimidos recubiertos

Usted y su cuidador deben leer todo este prospecto detenidamente antes de comenzar a usar este medicamento.

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si usted tiene más dudas, pregúntele a su médico.
- Este medicamento ha sido indicado sólo para usted. No se lo pase a otras personas. Puede dañarlos, inclusive si los síntomas son similares a los suyos.
- Si cualquier efecto colateral se agravara, o si usted notara cualquier efecto colateral no detallado en este prospecto, por favor convérselo con el médico.

EN ESTE PROSPECTO

1. **Qué es AUROBRAL y para qué es utilizado**
2. **Antes de tomar AUROBRAL**
3. **CÓMO TOMAR AUROBRAL**
4. **Posibles Efectos adversos**
5. **Cómo conservar AUROBRAL**
6. **Información adicional**

1. QUÉ ES AUROBRAL Y PARA QUÉ ES UTILIZADO

AUROBRAL (clorhidrato de donepecilo) pertenece a un grupo de medicamentos llamado inhibidores de la acetilcolinesterasa. El donepecilo aumenta los niveles de una sustancia (acetilcolina) en el cerebro involucrada en la función de la memoria demorando la descomposición de la acetilcolina.

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

Como resultado, las personas que sufren de la enfermedad de Alzheimer les resulta cada vez más difícil realizar las actividades diarias normales.

AUROBRAL es para usar sólo en pacientes adultos.

2. ANTES DE USAR AUROBRAL

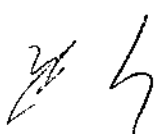
NO tome AUROBRAL:

- si usted es alérgico (hipersensible) al clorhidrato de donepecilo, o a los derivados de piperidina, o cualquier otro ingrediente de AUROBRAL enumerado en la sección 6.

Tenga especial cuidado con AUROBRAL

Informe al médico antes de comenzar a tomar AUROBRAL si usted sufre de o ha experimentado:

- úlceras estomacales o duodenales
- crisis epilépticas o convulsiones
- una enfermedad cardíaca (latido cardíaco irregular o muy lento)
- asma u otra enfermedad pulmonar a largo plazo



 **Página 1 de 6**
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12262
AstraZeneca S.A.



- problemas hepáticos o hepatitis
- dificultad al orinar o enfermedad renal leve

También informe a su médico si estuviera embarazada o pensara que pudiera estar embarazada.

Tomar otros medicamentos

Por favor comuníquese al médico si usted está tomando, o ha recientemente tomado, cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos que su médico no le ha indicado pero que usted ha comprado en la farmacia. También corresponde para los medicamentos que usted pudiera tomar alguna vez en el futuro si usted continúa con AUROBRAL. Esto se debe a que estos medicamentos pueden debilitar o fortalecer los efectos de AUROBRAL.

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

- otros medicamentos para la enfermedad de Alzheimer, por ej. galantamina
- analgésicos o tratamiento para artritis por ej., aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES) como el ibuprofeno, o diclofenac sódico
- medicamentos anticolinérgicos, por ej., tolterodina
- antibióticos por ej., eritromicina, rifampicina
- medicamento antifúngico por ej., ketoconazol
- antidepresivos por ej., fluoxetina
- anticonvulsivos por ej., fenitoína, carbamazepina
- medicación para enfermedad cardíaca por ej., quinidina, betabloqueadores (propranolol y atenolol)
- relajantes musculares por ej. diazepam, succinilcolina
- anestésico general
- medicamentos obtenidos sin una prescripción médica por ej. remedios herbales

Si usted va a tener una operación que requiere que se le aplique anestesia general, usted debe informar al médico y al anestesista que está tomando AUROBRAL. Esto se debe a que su medicamento podría afectar la cantidad de anestésico necesario.

AUROBRAL puede ser utilizado en pacientes con enfermedad renal o enfermedad hepática de leve a moderada. Informe a su médico primero si usted tiene una enfermedad renal o hepática. Los pacientes con enfermedad hepática severa no deben tomar AUROBRAL.

Informe a su médico el nombre de la persona que lo cuida. La persona que lo cuida lo ayudará a tomar su medicamento acorde a como le sea prescripto.

Tomar AUROBRAL con alimentos y bebidas

La comida no afecta el efecto de AUROBRAL.

AUROBRAL no debe ser tomado con alcohol debido a que el alcohol puede modificar su efecto.

Embarazo y amamantamiento

AUROBRAL no debe ser usado mientras se encuentre en el período de amamantamiento.

Si usted está embarazada, o piensa que podría estarlo, consulte con su médico por consejo antes de tomar cualquier medicamento.

Manejar y utilizar máquinas

Página 2 de 6

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

La enfermedad de Alzheimer puede deteriorar su capacidad para manejar u operar maquinaria y no debe realizar estas actividades a menos que su médico le indique que es seguro hacerlo.

El medicamento también puede ocasionar cansancio, mareos y calambres musculares. Si usted experimenta alguno de estos efectos este no debe manejar ni operar maquinaria.

Información importante sobre algunos ingredientes de AUROBRAL

Este medicamento contiene lactosa. Si usted ha sido informado por su médico que es intolerante a algunos azúcares, debe contactar a su médico antes de tomar AUROBRAL.

3. CÓMO TOMAR AUROBRAL

¿Cuánto AUROBRAL debe usted tomar?

Habitualmente comenzará tomando 5 mg (un comprimido blanco) cada noche. Después de un mes, el médico podrá informarle que tome 10 mg (un comprimido amarillo) cada noche.

Trague el comprimido AUROBRAL con agua antes de ir a la cama a la noche.

La concentración del comprimido que tomará podrá cambiar dependiendo de la extensión de tiempo que usted ha estado tomando el medicamento y de lo que el médico recomiende. La dosis máxima recomendada es de 10 mg cada noche.

Siempre respete el consejo de su médico, sobre cómo y cuándo tomar su medicamento.

No modifique la dosis usted mismo sin el consejo de su médico.

Más información puede encontrarse en el reverso del prospecto

¿Por cuánto tiempo debo tomar AUROBRAL?

Su médico le aconsejará sobre durante cuánto tiempo debe usted continuar tomando los comprimidos. Necesitará ver a su médico de tanto en tanto para revisar su tratamiento y evaluar sus síntomas.

Si usted dejara de tomar AUROBRAL

No deje de tomar comprimidos a menos que su médico le indicara hacerlo. Si usted dejara de tomar AUROBRAL, los beneficios de su tratamiento gradualmente desaparecerán.

Si usted tomara más AUROBRAL del que debería

NO tome más de un comprimido cada día. Llama a su médico de inmediato si usted toma más de lo que debería. Si usted no puede contactar a su médico, contacte la guardia de Accidentes y Emergencias del hospital local de inmediato.

Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

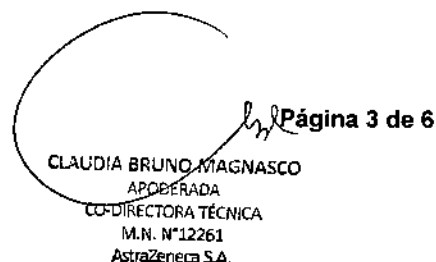
Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777

Siempre lleve los comprimidos y la caja con usted al hospital para que el médico sepa que ha estado tomando.

Los síntomas de sobredosificación incluyen sentirse mal, estar enfermo, babear, sudoración, frecuencia cardíaca lenta, tensión arterial baja (aturdimiento o mareos cuando está de pie), problemas respiratorios, pérdida de conciencia y crisis epilépticas (ataques) o convulsiones.



 **Página 3 de 6**
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
COORDINADORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



Si usted olvidara tomar AUROBRAL

Si usted olvidara tomar un comprimido, solo tome un comprimido al día siguiente en el horario habitual. No tome una dosis doble para compensar el comprimido olvidado.

Si usted olvidara tomar su medicamento por más de una semana, llame a su médico antes de tomar más del medicamento.

4. POSIBLES EFECTOS COLATERALES

Como todos los medicamentos, AUROBRAL puede ocasionar efectos colaterales, sin embargo no todas las personas todos los tienen.

Los siguientes Efectos adversos han sido informados por las personas que toman AUROBRAL. **Comuníquese a su médico si ha experimentado alguno de estos efectos mientras esté tomando AUROBRAL.**

Efectos adversos serios:

Debe informar al médico de manera inmediata si notara estos efectos colaterales serios mencionados. Usted podría necesitar tratamiento médico urgente.

- Daño hepático por ej., hepatitis. Los síntomas de hepatitis son sentirse mal o estar enfermo, pérdida de apetito, sentirse mal en general, fiebre, picazón, amarilleo de la piel y de los ojos, y orina de coloración oscura (afecta 1 a 10 usuarios de 10.000).
- úlceras estomacales o duodenales. Los síntomas de úlceras son dolor y molestia estomacal (indigestión) sentida entre el ombligo y el esternón (afecta 1 a 10 usuarios de cada 1.000).
- sangrado del estómago o intestinos. Esto puede ocasionar que usted tenga heces alquitranosas o presencia de sangre visible en el recto (afecta 1 a 10 usuarios de cada 1.000).
- crisis epilépticas (ataques) o convulsiones (afecta 1 a 10 usuarios de 1.000).
- fiebre con rigidez muscular, sudoración o disminución del nivel de conciencia (un trastorno llamado "Síndrome Maligno Neuroléptico") (afecta menos de 1 usuario de cada 10.000)

Efectos adversos muy frecuentes (afecta a más de 1 usuario de cada 10):

- diarrea
- sentirse mal o estar enfermo
- cefáleas

Efectos adversos frecuentes (afecta a 1 de 10 usuarios de cada 100):

- calambres musculares
- cansancio
- dificultad para dormir (insomnio)
- resfrío común
- pérdida de apetito
- alucinaciones (ver u oír cosas que no están ahí realmente)
- sueños inusuales incluyendo pesadillas
- agitación
- conducta agresiva
- desvanecimiento
- mareos
- sensación incomoda estomacal
- erupción

C. ANDRÍA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

- picazón
- pérdida de orina sin control
- dolor
- accidentes (pacientes pueden ser propensos a caídas y lesiones accidentales)

Efectos adversos no frecuentes (afecta a 1 de 10 usuarios de 1.000):

- frecuencia cardíaca lenta

Efectos adversos raros (afecta a 1 de 10 usuarios de 10.000):

- rigidez, temblores o movimientos no controlados especialmente de la cara y lengua pero también de las extremidades

Si alguno de los Efectos adversos se agrava, o si usted notara algún efecto colateral no enumerado en este prospecto, por favor informe al médico o farmacéutico.

5. CÓMO CONSERVAR AUROBRAL

NO utilice comprimidos de AUROBRAL después de la fecha de vencimiento que está impresa en la etiqueta. La fecha de vencimiento se refiere a la última fecha de ese mes.

No conservar este medicamento por encima de 30°C. Consérvelo fuera del alcance y vista de los niños.

Si su médico le indica que deje de tomar el medicamento, usted debe devolver todo lo que no haya utilizado al farmacéutico.

Los medicamentos no deben ser descartados por medio del agua servida o en la basura hogareña. Consulte con su farmacéutico como descartar los medicamentos cuando no los necesite más. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contienen los comprimidos de AUROBRAL?

- La sustancia activa es clorhidrato de donepecilo. El comprimido de 5 mg contiene 5 mg de clorhidrato de donepecilo y el comprimido de 10 mg contiene 10 mg de clorhidrato de donepecilo.
- Los otros ingredientes son Lactosa monohidrato; Almidón; Croscarmelosa sódica; Povidona; Estearato de magnesio; Opadry® Y-S-1-7006; Opadry® Y-30-18037; Simeticona emulsionada; Colorante azul brillante (**Aurobral 5mg**) Amarillo de quinoleína laca aluminica (**Aurobral 10 mg**).

“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”

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

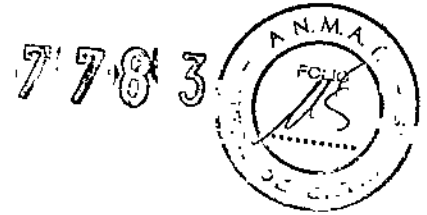
ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Venta bajo receta

PRESENTACION: Aurobral® 5 mg y 10 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.




CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 47.223

País de procedencia: Argentina

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054 - Beccar - San Isidro - Pcia de Buenos Aires

Acondicionamiento primario y secundario en: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247

Distribuido por:

AstraZeneca S.A. - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélide de Benedetti – Farmacéutica.

CLAUDIA MARINO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.