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

Disposición

Número: DI-2019-9970-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 9 de Diciembre de 2019

Referencia: EX-2019-69369972-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-69369972-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma RAYMOS S.A.C.I solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ONEFIN / DONEPEZIL CLORHIDRATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / DONEPEZIL CLORHIDRATO 5 mg y 10 mg; aprobada por Certificado Nº 48324.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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

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

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma RAYMOS S.A.C.I propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ONEFIN / DONEPEZIL CLORHIDRATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS /

DONEPEZIL CLORHIDRATO 5 mg y 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-99975751-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 48324, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-69369972-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.12.09 11:08:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.09 11:08:28 -03:00

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

ONEFIN® 5 - ONEFIN®10
DONEPEZIL CLORHIDRATO 5 mg/ 10 mg

Comprimidos

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

Formula:

ONEFIN 5

Cada comprimido de ONEFIN 5 contiene: Donepezil Clorhidrato 5 mg.
Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102 32.75 mg, Celulosa microcristalina PH 200 76.50 mg, Almidón glicolato de sodio 7.50 mg, Dióxido de silicio coloidal, 1.75 mg, Estearato de magnesio 1.50 mg.

ONEFIN 10
Cada comprimido de ONEFIN 10 contiene: Donepezil Clorhidrato 10 mg.
Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102 65.50 mg, Celulosa microcristalina PH 200 153.00 mg, Almidón glicolato de sodio 15.00 mg, Dióxido de silicio coloidal, 3.50 mg, Estearato de magnesio 3 mg.

Acción Terapéutica:
Anticolinesterásico. Tratamiento sintomático de la demencia tipo Alzheimer leve a moderada.
Código ATC: N06 DA02

Indicaciones:
ONEFIN está indicado para el tratamiento de demencia leve a moderada de tipo Alzheimer. Su eficacia ha sido demostrada en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, como así también en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS:
Las teorías actuales acerca de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer atribuyen a la existencia de los signos y síntomas cognitivos a una deficiencia en la neurotransmisión colinérgica. Se postula que el clorhidrato de Donepezil ejerce su efecto terapéutico mediante el incremento de la función colinérgica. Esto se lleva a cabo a través del aumento de la concentración de acetilcolina por la inhibición

IF-2019-33968287-APN-DERMAN#ANMAT

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Presidente

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

reversible de su hidrólisis por la acetilcolinesterasa. Si este mecanismo de acción propuesto es correcto, el efecto del Donepezil puede reducirse a medida que el proceso de la enfermedad avanza y un menor número de neuronas colinérgicas quedan funcionalmente intactas. No hay evidencia de que el Donepezil altere el curso del proceso de demencia subyacente. En un estudio clínico de 30 semanas de duración 473 pacientes elegidos al azar recibieron dosis únicas de placebo, 5mg/día o 10 mg/día de Donepezil.
El estudio se dividió en una fase de tratamiento activo ciego de 24 semanas seguida de un período de placebo simple ciego a 6 semanas. El estudio se diseñó para comparar las dosis fijas de 5 mg /día o 10 mg/día de Donepezil con el placebo.
Sin embargo, para corregir la probabilidad de aparición de efectos colinérgicos; el tratamiento de 10 mg/día se inició luego de un tratamiento inicial de siete días con dosis de 5 mg /día. Luego de 6 semanas de discontinuado el tratamiento, los valores de escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer para los grupos tratados con Donepezil, no tuvieron diferencias apreciables con respecto a aquellos del Placebo, esto sugiere que los beneficiosos del Donepezil de atenúan luego de 6 semanas de discontinuado el tratamiento y no representan un cambio en la enfermedad subyacente. No hubo evidencia de un efecto rebote luego de 6 semanas de la discontinuación abrupta de la terapia.

Farmacocinética: Donepezil se absorbe bien con una biodisponibilidad oral relativa del 100% y alcanza las concentraciones plasmáticas pico en 3 o 4 horas. La farmacocinética es lineal en un rango de dosis de 1 a 10 mg administrados una vez al día. La comida y el momento de la administración no influencian el grado de absorción.
La vida media de eliminación del Donepezil es de aproximadamente 70 horas y el clearance aparente en plasma de 0,13 litro/hora/kg. Luego de una administración múltiple el Donepezil se acumula en plasma de 4 a 7 veces la dosis, y el estado estacionario se alcanza dentro de los 15 días. EL volumen de distribución en el estado estacionario es de 12 litros/kg. El Donepezil se une en aproximadamente un 96%a proteínas plasmáticas, principalmente albúminas (75%) y alfa 1 acido-glucoproteínas (21%), en un rango de concentración de 2 a 100 mg/ml. El Donepezil se excreta por orina tanto como droga inalterada, como un alto grado de metabolismo que origina 4 metabolitos principales dos de los cuales se conoce que son activos, y metabolitos menores que no han sido identificados. Donepezil se metaboliza por las isoenzimas CYP 450 2D6 y 3a4 y sufre glucuronización. Luego de una administración de Donepezil marcado por la radioactividad en plasma expresada como un porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como Donepezil intacto (53%) y como 6-O-desmetil-Donepezil (11%), el cual se cree inhibe la acetilcolinestersa de la misma forma que el Donepezil in vitro y que fue encontrado en plasma en una concentración igual al 20% del Donepezil.

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

Poblaciones especiales: *Enfermedad hepática: En un estudio sobre 10 pacientes con cirrosis alcohólica estable, el clearance de Donepezil disminuyo en un 20% con respecto a 10 sujetos sanos comparados por edad y por sexo.
*Enfermedad renal: En un estudio de 4 pacientes con daño renal moderado a severo (ClCr <22ml/min/1.73m^2) el clearance de Donepezil fue igual en 4 sujetos sanos comparados por edad y por sexo.
*Edad: No se efectuó un estudio formal de la farmacocinética de Donepezil para determinar diferencias relacionadas con la edad. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas principales, medidas durante el monitoreo terapéutico de la droga de pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer, son comparables a aquellas observadas en voluntarios jóvenes y sanos.
*Sexo y raza: No fue efectuado un estudio farmacocinético específico para investigar los efectos del sexo y la raza en la disponibilidad de Donepezil. Sin embargo, análisis farmacocinéticos retrospectivos indican que el sexo y la raza (caucásica y Amarilla) no afectaron el clearance de Donepezil.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. El diagnostico debe estar basado en criterios aceptados (por ejemplo DSM IV o NINDS-ADRDA) Se recomienda iniciar la terapia solo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente la administración del fármaco en forma concreta.
El tratamiento de mantenimiento con inhibidores de colinesterasa puede continuarse mientras exista un claro beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, el beneficio clínico de los inhibidores de colinesterasa debe reevaluarse luego de un periodo prudencial. La discontinuación debe ser considerada cuando la evidencia de un efecto terapéutico no sea marcada clínicamente. No se puede predecir la respuesta individual de cada paciente a los inhibidores de colinesterasa.
La dosis inicial recomendada es de una única dosis de 5 mg diarios administrados de preferencia antes de acostarse, pudiéndose tomar con o sin alimentos. La dosis de 5 mg debe administrarse durante un período no menor a un mes, hasta alcanzar los primeros indicios de respuesta al tratamiento. Una vez transcurrido este período la dosis se puede aumentar a 10 mg en una sola toma. Las dosis mayores de 10 mg no brindaron un beneficio clínico significativamente mayor a las de 5 mg. De todas maneras una dosis diaria de Donepezil puede causar un beneficio adicional en algunos pacientes. La evidencia de estudios controlados indica que la dosis de 10 mg, con una determinación por semana, esta probablemente más relacionada que la dosis de 5 mg a la mayor incidencia de los efectos adversos colinérgicos.

CONTRAINDICACIONES

El Donepezil está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Donepezil Clorhidrato o a derivados de la Piperidina.

IF-2019-99967287-APN-DERM#ANMAT

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Quernstoben
Apoderado

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

ADVERTENCIAS

Las recomendaciones o resultados obtenidos de los estudios clínicos en paciente con demencia tipo Alzheimer no deberían ser extrapolados a las personas con deterioro cognitivo leve.

Anestesia: El Donepezil es un inhibidor de la Acetilcolinesterasa, por la cual es probable que exagere los efectos de relajación muscular similares a los provocados por succinnilcolina durante la anestesia.

Condiciones cardiovasculares: Debido a su acción farmacológica los inhibidores de la Acetilcolinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre el ritmo cardiaco. (por ejemplo bradicardia) . El potencial de esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con enfermedades de la conducción supraventricular cardíaca. Se han reportado episodios de síncope asociados al uso de Donepezil.

Condiciones gastrointestinales: Mediante su acción primaria los inhibidores de la Acetilcolinesterasa pueden aumentar la acción de jugo gástrico debido al aumento de actividad colinérgica. Los pacientes deben ser estrictamente monitoreados en busca de síntomas de hemorragia intestinal activa oculta, especialmente en paciente con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo aquellos con historia de ulceras o los que reciben concurrentemente drogas anti-inflamatorias no esteroides (AINE). Los estudios clínicos de Donepezil no han demostrado un aumento en la incidencia de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal relacionada con el placebo.

Donepezil ha demostrado producir diarrea, náuseas y vómitos. Cuando estos efectos ocurren, aparecen con más frecuencia con la dosis diaria de 10 mg que con la de 5 mg por día. En la mayoría de los casos han sido leves y pasajeros, a veces duraron de una a tres semanas y se resolvieron durante el uso continuo de Donepezil.

Genitourinarias: Aunque no se observaron durante los estudios clínicos de Donepezil, los colinomiméticos pueden causar retención urinaria.

Condicones neurológicas: se cree que los colinomiméticos poseen potencias para causar convulsiones generalizadas. De cualquier manera una falla en la actividad también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Condiciones pulmonares: Debido a su acción colinomimética, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescriptos con cuidado a pacientes con historia de asma o enfermedad obstructiva pulmonar.

Síndrome Neuroléptico Maligno: El síndrome neuroléptico maligno (SNM), es una condición potencialmente mortal caracterizada por hipertemia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles elevados de creatina fosfoquinasa, se ha reportado que ocurre muy raramente en asociación con Donepezil, particularmente en pacientes que también reciben antipsicótico concomitantes. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas [illegible]

IF-2019-99975787-APN-DNPM#ANMAT

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales del SNM, debe interrumpirse el tratamiento.

INTERACCIONES

Efectos del Donepezil en el metabolismo de otras drogas; no se han realizado estudios clínicos in vivo a fin de determinar el efecto de Donepezil en el clearance de otras drogas metabolizadas por CYP 3ª4 (por ejemplo, Cisaprida, Terfenadina) o por CYP 2D6 (por ejemplo, Imipramina). De cualquier manera, estudios in vitro han demostrado un bajo grado de unión a estas enzimas (K1 alrededor de 50-130 mM) que administra una concentración plasmática terapéutica de Donepezil (164nM), indica un poco probabilidad de interferencia.
Se desconoce si el Donepezil tiene efectos de inducción enzimática.
Efectos de otras drogas en el metabolismo del Donepezil: El Ketoconazol y la Quinidina, inhibidores de CYP450, 3a4 y 2D6, respectivamente, inhiben, in vitro, el metabolismo de Donepezil. Se desconoce si hay efectos clínicos de estos inhibidores. Inductores de CYP 2D6 y CYP 3a4 (por ejemplo, Fenitoína, Carbamazepina, Dexametasona, Rifampicina y Fenobarbital), pueden aumentar el grado de eliminación de Donepezil.
Uso con anticolinérgicos: debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa tiene el potencial de interferir con medicamentos que contengan drogas anticolinergicas.
Uso con colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa: puede esperarse un efecto sinérgico cuando inhibidores de la colinesterasa se administraran concurrentemente con succinilcolina, agentes bloquean neuromusculares similares o antagonistas colinérgicos tales como Betanecol.

PRECAUCIONES

Carcinogénesis, Mutagénesis y Daño en la Fertilidad: No se han completado los estudios de carcinogenicidad de Donepezil.
El Donepezil no fue mutagénico en Ames de mutación reversa en bacteria. Se observaron algunos efectos clastogénicos en las pruebas de aberración de cromosomas realizadas en cultivos de células de pulmones de hámster chino. El Donepezil no fue clastogénico en las pruebas de micronúcleos realizadas in vivo en ratas. Donepezil no tuvo efecto en la fertilidad de ratas en dosis de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces el máximo recomendado para la dosis humana en mg/m^2).
Embarazo Categoría C: estudios teratogénicos realizados en ratas a dosis de hasta 16 mg/kg/día (aproximadamente 13 veces el máximo recomendado para la dosis humana en mg/m^2) y en conejos preñadas a dosis de hasta 10 mg/kg/día (Aproximadamente 16 veces el máximo recomendado para la dosis humana en mg/m^2) no revelaron ninguna evidencia de potencial teratogénico de Donepezil. No obstante, en un estudio en el cual ratas preñadas recibieron 16 mg/kg/día

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian Gustavo Jakobsen
Apoderado

1-2019-9965728-APN-DNPM#ANMAT

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

(aproximadamente 8 veces el máximo recomendado para la dosis humana en mg/m^2), en el día 17 de gestación y en el día 20 del postparto, hubo un ligero incremento en los nacimientos de crías muertas y una ligera disminución en la supervivencia de las crías en el día 4 posterior al parto; la siguiente dosis más baja probada fue de 3 mg/kg/día. No hay estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. El Donepezil debe ser usado durante el embarazado solo si el beneficio potencial justifica los riesgos para el feto.
Lactancia: Se desconoce si el Donepezil es excretado en la leche humana. El uso de Donepezil no está indicado durante la lactancia.
Uso pediátrico: no se realizaron estudios adecuados y bien controlados que documenten la seguridad y eficacia del Donepezil.
Interacciones con otras drogas:
Drogas con alta unión a proteínas: se han llevado a cabo estudios de desplazamiento de fármacos in vitro entre estas drogas unidas en alta proporción (96%) y otras drogas, como Furosemida, Digoxina y Warfarina. El Donepezil a concentraciones de 0.3 a 10 mg/ml no afectó la unión de Furosemida (5 mg/ml), Digoxina (2 mg/ml) y Warfarina (3mg/ml) a la Albúmina humana. En forma similar, la unión de Donepezil a la Albúmina humana no fue afectada por Furosemida, Digoxina y Warfarina.
Efecto del Donepezil en el metabolismo de otras drogas: Ninguna prueba clínica in vivo investigó el efecto de Donepezil en el clearance de drogas metabolizadas por el CYP 3 A 4 (por ejemplo Cisaprida y Terfenadina) o por el CYP 2D6 (por ejemplo Imipramina. Sin embargo, estudios in vitro muestran una baja proporción de unión a estas enzimas (k1: 50-130 nM) que, habiéndose administrado las concentraciones terapéuticas plasmáticas de Donepezil (164 nM), indican una pequeña probabilidad de interferencia.
No se conoce si Donepezil posee capacidad de inducción enzimática.
Estudios farmacocinéticos formales han evlaudo la capacidad de interacción de Donepezil con Teofilina, Cimetidina Warfarina y Digoxina. No se observaron efectos en la farmacocinética de estas drogas.
Efectos de otras drogas en el metabolismo de Donepezil: Ketoconazol y Quinidina, inhibidores de los CYP 450 3 A 4 y 2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo de Donepezil in vitro. No se conoce si existe un efecto clínico de estos inhibidores. Los inductores de CYP 2D6 y 3 A 4 (por ejemplo Fenitoina, Carbamazepina, Dexametasona, Rifampina y Fenobarbital) pueden incrementar el grado de eliminación de Donepezil.
Estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo de Donepezil no se ve afectado significativamente por la administración concurrente de Digoxina o Cimetidina.
Si usted está tomando algún medicamento está embarazada o amamantando, consulte a su médico antes de ingerir este medicamento.

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones leves a moderadas de la enfermedad de Alzheimer que conducen a la discontinuación del tratamiento: los porcentajes de discontinuación debido a los efectos obtenidos en estudios clínicos con Donepezil 5 mg/kg, fueron comparables al grupo placebo en aproximadamente 5%. El grado de discontinuación de paciente que recibieron en 7 días dosis escalonadas de 5 mg/día a 10 mg/día, fue mayor al 13%.
Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación ocurrieron en al menos 2% de los pacientes y con una incidencia igual al doble de la observada en pacientes del grupo placebo y se detallan en la siguiente tabla:

Reacciones adversas más frecuentes de los estudios clínicos que conducen a la discontinuación por grupo de dosis:

Grupo	Placebo	5 mg/día de Donepezil	10 mg/día de Donepezil
Pacientes elegidos por aletoriedad	355	350	315
Evento/ % de discontinuación			
Náusea	1%	1%	3%
Diarrea	0%	< 1 %	3%
Vómitos	< 1 %	< 1 %	2%

<u>Efectos adversos observados con más frecuencia en asociación con el uso del Donepezil:</u> los efectos adversos más comunes, descriptos como aquellos que ocurren con una frecuencia de al menos 5 % en pacientes que recibieron 10 mg/día y el doble de la frecuencia observada con placebo se predicen en gran manera por los efectos colinomimpeticos del Donepezil. Estos incluyen náuseas, diarrea, insomnio, vómitos, calambres musculares, fatiga, anorexia. Estas reacciones adversas fueron frecuentemente leves y pasajeras y se resolvieron durante el tratamiento con Donepezil, sin ser necesaria una modificación de la dosis.

Existe evidencia que sugiere que la frecuencia de estas reacciones adversas comunes puede ser afectada por el tiempo de determinación.
En un estudio abierto que se realizó con 269 pacientes que recibieron placebo en los estudios de 15 y 30 semanas, se efectuaron determinaciones para dosis de 10 mg/día durante un período de 6 semanas. El número de los efectos adversos comunes fue menor que el observado en pacientes con dosis de 10 mg/día durante una semana en las pruebas clínicas controladas y fue comparable a aquel observado en pacientes con dosis de 5 mg por día.

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

Comparación de incidencia de efectos adversos en pacientes a dosis de 10 mg/día durante 1 y 6 semanas.

Efecto adverso	Sin determinación	Determinación de 1 semana		Determinación de 6 semanas
	Placebo	5 mg/día	10 mg	10 mg
Náuseas	6%	5%	19%	6%
Diarrea	5%	8%	15%	9%
Insomnio	6%	6%	14%	6%
Fatiga	3%	4%	8%	3%
Vómitos	3%	4%	8%	5%
Calambres	2%	6%	8%	3%
Anorexia	2%	3%	7%	3%

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

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuencia muy rara (<1/10.000): Síndrome neuroléptico maligno.

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

Efectos adversos reportados en estudios controlados:
Los efectos citados reflejan la experiencia adquirida bajo condiciones de monitoreo cerrado de tratamiento clínico en un alta selección de pacientes. En la práctica clínica actual o en otros estudios clínicos, estas estimaciones de frecuencia pueden no aplicarse, tal como las condiciones de uso, reportando conductas y los tipos de pacientes tratados pueden diferir. La siguiente tabla muestra los signos y síntomas emergentes del tratamiento que se reportaron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron Donepezil en pruebas controladas con placebo y para los cuales el porcentaje de incidencia fue mayor con Donepezil que con placebo.
En general, los efectos adversos ocurrieron más frecuentemente en pacientes femeninas y de edad avanzada.
Efectos adversos reportados en pruebas clínicas controladas en al menos 2% de los pacientes que recibieron Donepezil y a una mayor frecuencia que los pacientes tratados con Placebo

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

Sistema u órgano /Efecto adverso	Placebo	Donepezil
Porcentaje de pacientes con algún efecto adverso	72	74
El cuerpo en su totalidad		
Dolor de cabeza	9	1
Dolores en diversos lugares	8	9
Accidentes	6	7
Fatiga	3	5
Sistema Cardiovascular		
Síncope	1	2
Aparato Digestivo		
Náuseas	6	11
Diarrea	5	10
Vómitos	3	5
Anorexia	2	4
Sangre y Sistema Linfático		
Equimosis	3	4
Sistema Metabólico y Sistema Nutricional		
Disminución de peso	1	3
Sistema Musculoesquelético		
Calambres	2	6
Artritis	1	2
Sistema Nervioso		
Insomnio	6	9
Vértigo	6	8
Depresión	< 1	3
Sueño anormal	0	3
Somnolencia	< 1	2
Sistema Urogenital		
Micción frecuente	1	2

Otros efectos adversos observados durante los estudios clínicos:

Donepezil ha sido administrado en más de 1700 individuos durante los ensayos clínicos alrededor del mundo. Aproximadamente 1200 de estos pacientes recibieron tratamiento por al menos 6 meses. Los ensayos controlados y sin controlar en los

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

Estados Unidos incluyeron aproximadamente 900 pacientes. En relación con la dosis más alta de 10 mg/día , esta población incluye 650 pacientes bajo tratamiento por 3 meses , 475 pacientes bajo tratamiento por 6 meses y 116 pacientes bajo tratamiento por más de 1 año. El rango de exposición al paciente es de 1 a 1214 días.

Los signos y síntomas emergentes del tratamiento que ocurrieron durante 3 estudios clínicos controlados y dos ensayos a carátula abierta en los Estados Unidos se registraron como eventos adversos por los investigadores clínicos utilizando terminología de su propia elección. A fin de ofrecer una estimación general de la proporción de individuos que tengan tipos de eventos similares, los eventos se agruparon en un número menor de categorías estandarizadas utilizando un diccionario COSTART modificado y las frecuencias de los eventos se calcularon a lo largo de todos los estudios. Estas categorías se utilizan en el siguiente listado. Las frecuencias representan la proporción de 900 pacientes de estos ensayos que hayan experimentado ese evento mientras estaban bajo tratamiento con Donepezil. Se incluyen todos los eventos adversos que ocurrieron al menos dos veces , excepto por aquellos que se mencionan en los Cuadros 2 ó 3, los términos COSTART que sean demasiado generales para ser informativos o eventos con menores posibilidades de ser generador por el uso de la droga. Los eventos se clasifican por sistema corporal y se mencionan usando las siguientes definiciones: eventos adversos frecuentes –aquellos que ocurren en al menos 1/100 pacientes; eventos adversos poco frecuentes- aquellos que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes. Estos efectos adversos no están necesariamente relacionados con el tratamiento de Donepezil y, en la mayoría de los casos, se observaron a una frecuencia similar a la de los pacientes tratados con placebo en los estudios controlados. No se observaron eventos adversos adicionales importantes en estudios realizados fuera de los Estados Unidos.

***El cuerpo en su totalidad:** con frecuencia aparecen gripe, dolor en el pecho y dolor de muelas. Con poca frecuencia se da, fiebre, edema fácil, edema periorbital, hernia hiatal, abscess, celulitis, escalofríos, enfriamiento generalizado, sensación de opresión y pesadez de la cabeza, languidez.
***Sistema Cardiovascular:** con frecuencia, hipertensión, vasodilatación, fibrilación atrial, sofocos, hipotensión. De manera poco frecuente se producen, angina de pecho, hipotensión postural, infarto del miocardio, bloqueo atrioventricular (de primer grado), insuficiencia cardiaca congestiva, arteritis, bradicardia, enfermedad vascular periférica, taquicardia supraventricular, trombosis venosa profunda.
***Sistema Digestivo:** frecuentemente se da incontinencia fecal, hemorragia gastrointestinal, distensión dolor epigástrico.
Poco frecuentemente aparecen eructos, gingivitis, aumento del apetito, flatulencias, abscesos periodentales, colelitiasis, diverculitis, baboseo, sequedad bucal, úlcera labial, gastritis, colon irritable, edema lingual, gastroenteritis, aumento

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

de las transaminasas, hemorroides, íleo, aumento de sed, ictericia, melena, sensación anormal de sed aumentada, ulcera duodenal, ulcera estomacal.
***Sistema endocrino**: Con poca frecuencia se dan diabetes miellitus, bocio.
***Sangre y Sistema linfático:** con poca frecuencia aparecen anemia, trombocitemia, trombocitopenia, eosinofilia, eritrocitopenia.
***Trastornos metabólicos y nutricionales:** con frecuencia aparece deshidratación. Infrecuentemente se producen gota, hipocalcemia, aumento de la creatina quinasa, hiperglicemia, aumento de peso, aumento de lactato deshidrogenasa,
***Sistema musculoesqueletico:** Frecuentes: fracturas de huesos; infrecuentes: debilidad muscular, fasciculación muscular.
***Sistema nervioso:** frecuentemente aparecen delirios, temblores, irritabilidad, parestesia, agresión, vértigo, ataxia, aumento de la libido, inquietud, llantos anormales, nerviosismo, afasia.
Con poca frecuencia se producen accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal, ataque isquémico pasajero, inestabilidad emocional, neuralgia, enfriamiento (localizado), espasmos musculares, disforia, caminata anormal, hipertonía, hipoquinesia, neurodermatitis, entumecimiento (localizado), paranoia, disartria, disfasia, hostilidad, disminución de la libido, melancolía, retraimiento emocional, nistagmo, estimulación eléctrica.
***Sistema respiratorio:** Con frecuencia: dispnea, dolor de garganta, bronquitis; se dan de manera infrecuente: epistaxis, goteo posnasal, neumonía, hiperventilación, congestión pulmonar, sibilancia, hipoxia, faringitis, pleuresía, colapso pulmonar, apnea del sueño, ronquidos.
***Piel y apéndices:** Frecuentes: prurito, diaforesis, urticaria; Infrecuente: dermatitis, eritema, decoloración de la piel, hiperqueratosis, alopecia, dermatitis fúngica, herpes zoster, hirsutismo, estrías de la piel, transpiración nocturna, úlcera de la piel.
***Sentidos especiales:** Frecuentes: catarata, irritación ocular, visión borrosa; infrecuentes: ojos secos, glaucoma, dolor de oídos, tinitus, blefaritis, disminución de la audición, hemorragia de la retina, otitis externa, otitis media, sabor desagradable en boca, hemorragia de conjuntiva, zumbido en los oídos, mareo causado por movimiento.
***Sistema urogenital:** Frecuentes incontinencia urinaria, nocturia; Infrecuentes: disuria, hematuria, urgencia urinaria, metrorragia, cistitis, enuresis, hipertrofia de próstata, pielonefritis, imposibilidad para vaciar la vejiga, fibroadenosis de mama, mama fibroquística, mastitis, piuria, disfunción renal, vaginitis.

Eventos adversos graves por enfermedad de Alzheimer que llevan a la discontinuación
Los índices de discontinuación provenientes de los ensayos clínicos controlados de Donepezil debido a los eventos adversos para los pacientes bajo administración de Donepezil fueron, aproximadamente de 12% en comparación con el 7% de los pacientes bajo la administración de placebo.

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 **Fax:** 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

Los eventos adversos más comunes que llevan a la discontinuación, definidos como aquellos que ocurran en al menos 2% de los pacientes bajo administración de Donepezil y a una frecuencia doble observada en los pacientes bajo administración de placebo fueron anorexia (2% vs 1% placebo), náuseas (2% vs <1% placebo), diarrea (2% vs 0% placebo) e infección del tracto urinario (2% vs 1% placebo).

Eventos adversos clínicos más frecuentes observados en asociación con el uso de Donepezil.
Los eventos adversos observados con más frecuencia, definidos como aquellos que ocurren con una frecuencia de al menos 5% en pacientes que recibieron 10mg/día y el doble del índice del placebo, son ampliamente predecibles por los efectos colinomiméticos del Donepezil. Estos incluyen, diarrea, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis. Normalmente, estos eventos adversos tuvieron intensidad media, fueron temporales y se resolvieron durante el tratamiento continuado de Donepezil sin la necesidad de modificar la dosis.

Eventos adversos informados en los ensayos controlados
El cuadro 4 incluye los signos y síntomas que surgen durante el tratamiento y que fueron informados por al menos el 2% de los pacientes en ensayos controlados con placebo que recibieron Donepezil y para los que el índice de ocurrencia fue mayor para Donepezil que para los pacientes bajo tratamiento con placebo.

Cuadro 4. Eventos adversos informados en ensayos clínicos controlados en casos graves de Alzheimer en al menos 2% de los pacientes que recibieron Donepezil y a una frecuencia mayor que para los pacientes bajo tratamiento con placebo.

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

Sistema corporal/Evento adverso	Placebo (n=392)	Donepezil (n=501)
Porcentaje de pacientes con cualquier evento adverso	73	81
Cuerpo en su totalidad		
Accidente	12	13
Infección	9	11
Dolor de cabeza	3	4
Dolor	2	3
Dolor de espalda	2	3
Fiebre	1	2
Dolor de pecho	< 1	2
Sistema cardiovascular		
Hipertensión	2	3
Hemorragia	1	2
Síncope	1	2
Sistema digestivo		
Diarrea	4	10
Vómitos	4	8
Anorexia	4	8
Náuseas	2	6
Sistema hémico y linfático		
Equimosis	2	5
Sistema metabólico y nutricional		
Aumento de fosfoquinasa creatinina	1	3
Deshidratación	1	2
Hiperlipemia	< 1	2
Sistema nervioso		
Insomnio	4	5
Hostilidad	2	3
Nerviosismo	2	3
Alucinaciones	1	3
Somnolencia	1	2
Mareos	1	2
Depresión	1	2
Confusión	1	2
Inestabilidad emocional	1	2
Trastorno de la personalidad	1	2
Piel y apéndices		
Eccema	2	3
Sistema urogenital		
Incontinencia urinaria	1	2

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

Otros eventos adversos observados durante los ensayos clínicos

Donepezil se ha administrado en más de 600 pacientes con casos graves de la enfermedad de Alzheimer durante ensayos clínicos de al menos 6 meses de duración, incluyendo 3 ensayos controlados con placebo a doble ciego. Se incluyen todos los eventos adversos que ocurrieron al menos dos veces, excepto por aquellos que ya figuren en el Cuadro 4, los términos COSTART que sean demasiado generales como para ser informativos u eventos que tengan menos posibilidades de ser provocados por la droga. Los eventos se clasifican por sistema corporal utilizando el diccionario COSTART y se agrupan utilizando las siguientes definiciones: eventos adversos frecuentes- aquellos que ocurran en al menos 1/100 de los pacientes; eventos adversos infrecuentes- aquellos que ocurran en 1/100 a 1/1000 pacientes. Estos eventos adversos no necesariamente están relacionados con el tratamiento de Donepezil y la mayoría de los casos se observaron con la misma frecuencia en los pacientes bajo tratamiento con placebo en los estudios controlados.

Cuerpo en su totalidad: Frecuentes: dolor abdominal, astenia, infección fúngica, síndrome gripal; Infrecuentes: reacción alérgica, celulares, malestar, sepsis, edema facial, hernia.

Sistema cardiovascular: Frecuentes: hipotensión bradicardia, ECG anormal, disfunción cardíaca; Infrecuentes: infarto de miocardio, angina de pecho, fibrilación atrial, insuficiencia cardiaca congestiva, trastorno vascular periférico, extrasístoles supraventrículares, extrasístoles ventriculares, cardiomegalia.

Sistema digestivo: Frecuentes: constipación, gastroenteritis, incontinencia fecal, dispepsia; Infrecuentes: aumento de gama glutamil transpeptidasa, gastritis, disfagia, periodontitis, úlcera estomacal, absceso periodontal, flatulencias, tests de la función hepática anormal, eructos, esofagitis, hemorragia rectal.

Sistema endocrinólogo: Infrecuentes: diabetes mellitus.

Sistema hémico y linfático: Frecuentes: anemia; Infrecuentes: leucocitosis.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Frecuentes: pérdida de peso, edema periférico, deshidrogenasa láctica elevada, alcalina fosfatasa elevada; Infrecuentes:hipercolesteremia, hipocalemia, hipoglicemia, aumento de peso, bilirrubinemia, aumento de BUN, anemia por deficiencia de la vitamina B12, cachexia, aumento de la creatinina, gota, hiponatremia, hipoproteinemia, anemia por deficiencia de hierro, aumento de SGOT, aumento de SGPT.

Sistema musculoesquelético: Frecuentes: artritis, Infrecuentes: artrosis, fractura de hueso, artralgia, calambres de pierna, osteoporosis, mialgia.

Sistema nervioso: Frecuentes: agitación, ansiedad, temblor, convulsión, deambular, caminar anormal, Infrecuentes: apatía, vértigo, delusiones, sueños anormales, accidente cerebrovascular, aumento de la salivación, ataxia, euforia, vasodilatación, hemorragia cerebral, infarto cerebral, isquemia cerebral, demencia, síndrome extrapiramidal, convulsión de grand mal (convulsión tónico-clónica), hemiplegia, hipertonía, hipoquinesia.

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

Sistema respiratorio: Frecuentes: faringitis, neumonía, aumento de la tos, bronquitis; Infrecuentes: dispnea, rinitis, asma.
Piel y apéndices: Frecuentes: erupción cutánea, úlceras de piel, prurito; Infrecuentes: psoriasis, decoloración de la piel, herpes zoster, sequedad de la piel. Sudoración, urticaria, rash vesículobuloso.
Sentidos especiales: Infrecuentes: conjuntivitis, glaucoma, visión anormal, dolor de oído, trastorno de la lacrimación.
Sistema urogenital: Frecuentes: infección del tracto urinario, cistitis, hematuria, glicosuria; Infrecuentes: vaginitis, disuria, frecuencia urinaria, albuminuria.
Informes postintroproducción.
Los informes voluntarios de los efectos adversos asociados temporalmente con Donepezil, que se recibieron desde la introducción al mercado que no están incluidos en la lista anterior y que son insuficientes para determinar la relación causal con la droga incluyen los siguientes: dolor abdominal, agitación, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo coronario (todos los tipos) anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis y erupción.

SOBREDOSIS
Como en cualquier caso de sobredosis deben tomar medidas de soporte. La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa pueden resultar en una crisis colinérgica caracterizada por náuseas, vómitos, salivación, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones.
El incremento en la debilidad de los músculos es una posibilidad y puede resultar en muerte, si están involucrados los músculos respiratorios. Anticolinérgicos terciarios tales como la Atropina pueden ser utilizados como un antídoto para la sobredosis del Donepezil. Se recomienda llevar a cabo pruebas en función del efecto con sulfato de Atropina intravenosa: una dosis inicial de 1 a 2 mg intravenosos con dosis subsecuentes basadas en la respuesta clínica. Respuestas atípicas en el valor de la presión sanguínea y el corazón, han sido reportadas con otros colinomiméticos cuando se coadministraron con anticolinérgicos cuaternarios tales como Glicopirrolato.
Se desconoce si el Donepezil y/o sus metabolitos pueden ser removidos mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).
Los signos de toxicidad relacionados con la dosis en animales incluyeron, reducción espontánea de los movimientos, lagrimeo, convulsiones clónicas, andar tambaleante, depresión respiratoria, salivación, miosis, temblor, baja temperatura corporal.

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, INFORMAR AL MÉDICO TRATANTE Y/O CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez (011) 4962-6666/2247.
-Hospital Nacional Prof. A. Posadas (011) 4654-6648/658-7777.
-Hospital General de Niños Dr. Pedro Elizalde (011) 4300-2115/4362-6063.
-Hospital de Pediatría Sor María Ludovico (0221) 451-5555.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp ó llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

CONSERVACION
En su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN
Envases por 14, 15, 20, 28, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los 2 últimos para uso exclusivo hospitalario.

"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas "

"Este medicamento debe ser administrado solo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta"

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°48.324

MEDICAMENTO LIBRE DE GLUTEN

Laboratorios **RAYMOS S.A.C.I.**
Cuba 2760- C1428AET- CABA
Director Técnico: Gustavo Aguirre, Farmacéutico

Elaborado en: Cuba 2760- CABA

Fecha de última revisión: ...../...../.....

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-99975751-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 7 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-69369972 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.07 10:31:58 -03:00

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.07 10:32:01 -03:00