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

DISPOSICIÓN N° 3712

BUENOS AIRES, 28 JUN 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006115-12-2 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 para la Especialidad Medicinal denominada ALZAIMAX / CLORHIDRATO DE DONEPECILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 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 N°: 5904/96 y 3855/98.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

DISPOSICIÓN Nº 3712

Que a fojas 118 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ALZAIMAX / CLORHIDRATO DE DONEPECILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg, aprobada por Certificado Nº 47.223 y Disposición Nº 3824/98, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 46 a 69.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3824/98 los prospectos autorizados por las fojas 46 a 53, de las 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

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

DISPOSICIÓN N° 3712

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 47.223 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006115-12-2

DISPOSICION Nº 3712

mb

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...3712... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 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: ALZAIMAX / CLORHIDRATO DE DONEPECILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 y 10 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3824/98.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0893/12.-	Prospectos de fs. 46 a 69, corresponde desglosar de fs. 46 a 53.-

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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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 28 JUN 2012 del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-006115-12-2

DISPOSICIÓN Nº 3712

mb

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

FOL. 46

PROYECTO DE PROSPECTO

ALZAIMAX®
CLORHIDRATO DE DONEPEZILO 5mg, 10mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina | Venta Bajo Receta

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

*Cada comprimido recubierto de **ALZAIMAX®** 5 mg contiene:*
Clorhidrato de Donepezilo 5 mg; Excipientes: Lactosa mponohidrato 84 mg; Almidón 33 mg; Croscarmelosa sódica 5,7 mg; Povidona 5,5, mg; Estearato de magnesio 1,8 mg; Opadry ® Y-S-1-7006 1,852 mg; Opadry ®Y-30-18037 0,793 mg; Simeticona emulsionada 0,053 mg; Colorante azul brillante 0,238 mg.

*Cada comprimido recubierto de **ALZAIMAX** ® 10 mg contiene:*
Clorhidrato de Donepezilo 10 mg; Excipientes: Lactosa mponohidrato 79 mg; Almidón 33 mg; Croscarmelosa sódica 5,7 mg; Povidona 5,5, mg; Estearato de magnesio 1,8 mg; Opadry ® Y-S-1-7006 1,655 mg; Opadry ®Y-30-18037 0,714 mg; Simeticona emulsionada 0,052 mg; Amarillo de quinolina laca alumínica 0,279 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: N06DA02
Fármacos contra la demencia; anticolinesterásicos.

INDICACIONES

ALZAIMAX® está indicado para el tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente severa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Acción Farmacológica

El Clorhidrato de Donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. El Clorhidrato de Donepezilo 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.
Demencia de Alzheimer:
En pacientes con demencia de Alzheimer que participan en ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5 mg o 10 mg de Clorhidrato de Donepezilo produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado estacionario (medida en membranas de eritrocitos) del 63,6% y 77,3%, respectivamente, cuando se midió después de la dosis. Se ha demostrado que la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en glóbulos rojos por el Clorhidrato de Donepezilo se correlaciona con cambios en el ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos seleccionados de la cognición. El potencial del Clorhidrato de Donepezilo para alterar el curso de la neuropatología subyacente no ha sido estudiado. Por esto no puede considerarse que el Clorhidrato de Donepezilo tenga algún efecto sobre el progreso de la enfermedad.
Se ha investigado la eficacia del tratamiento con Clorhidrato de Donepezilo en cuatro estudios clínicos controlados con placebo, 2 ensayos de 6 meses de duración y 2 ensayos de 1 año duración.

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

En el estudio clínico de 6 meses, se hizo un análisis a la finalización del tratamiento con Clorhidrato de Donepezilo utilizando una combinación de tres criterios de eficacia: el ADAS-Cog (una medida del rendimiento cognitivo), la impresión clínica global del cambio evaluada por un médico con la opinión de un cuidador (una medida de la función global) y la Subescala de Actividades de la Vida Diaria de La Escala de Puntuación clínica de la Demencia (una medida de las capacidades enrelaciones sociales, el hogar y aficiones y el cuidado personal).
Los pacientes que cumplieron los criterios enumerados a continuación fueron considerados respondedores al tratamiento:

Mejoría en la ADA-cog de al menos 4 puntos
No deterioro en la CIBIC-plus
No deterioro en la subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia

	% de Respuesta	
	Población con Intención de tratar n=365	Población Evaluable n=352
Grupo Placebo	10%	10%
Grupo con Clorhidrato de Donepezilo 5 mg	18%*	18%*
Grupo con Clorhidrato de Donepezilo 10 mg	21%*	22%**

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

El Clorhidrato de Donepezilo produjo un aumento dosis dependiente estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes que fueron considerados respondedores al tratamiento.

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 Donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del transcurso del día.
El alimento no afectó la absorción deL clorhidrato de Donepezilo.
Distribución: El Clorhidrato de Donepezilo 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 Donepezilo 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 donepezilo marcado con ^{14}C, aproximadamente el 28% de la dosis permaneció sin recuperar. Esto sugiere que el Clorhidrato de Donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el cuerpo durante más de 10 días.
Metabolismo/Excreción: El Clorhidrato de Donepezilo se excreta inalterado en la orina y se metaboliza por el sistema del citocromo P450 a multiples metabolitos, de los cuales no todos han sido identificados. Tras la administración de una dosis

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

única de 5 mg de Clorhidrato de Donepezilo marcado con ^{14}C, la radiactividad del plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como Clorhidrato de Donepezilo inalterado (30%), 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar al Clorhidrato de Donepezilo), donepezil-cis-N-óxido (9%), 5-O-desmetil donepezilo (7%) y el conjugado glucurónido de 5-O-desmetil donepezilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada se recuperó en la orina (17% como donepezilo 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 donepezilo y/o de cualquiera de sus metabolitos.
Las concentraciones plasmáticas de donepezilo 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 donepezilo. La farmacocinética del donepezilo 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 donepezilo en el estado estacionario, AUC media de 48% y $C_{máx}$ 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 Donepezilo 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 Donepezilo 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*).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos/Ancianos:

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (dosificación una vez al día). **ALZAIMAX®** 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 Donepezilo del estado estacionario. Tras una evaluación clínica de un mes de tratamiento con 5 mg/día, la dosis de **ALZAIMAX®** puede aumentarse a 10 mg/día (dosificación una vez al día). La dosis diaria máxima recomendada es de 10 mg. Dosis superiores a 10 mg/día no han sido estudiadas en ensayos clínicos.
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

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

tratamiento con Donepezilo se debe iniciar únicamente si un 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 Donepezilo 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 Donepezilo no se puede predecir.
Tras la discontinuación del tratamiento, se observa una reducción gradual de los efectos beneficiosos de **ALZAIMAX®**.
Insuficiencia renal y hepática:
Para los pacientes con insuficiencia renal puede seguirse un esquema de dosis similar, dado que la eliminación de Clorhidrato de Donepezilo 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:
ALZAIMAX® no está recomendado para uso en niños.

CONTRAINDICACIONES
ALZAIMAX® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Clorhidrato de Donepezilo, a derivados de la piperidina, o a cualquier excipiente utilizado en la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
No se ha investigado el uso de **ALZAIMAX®** 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: **ALZAIMAX®**, 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 cardiaca (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 cardiaca 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 **ALZAIMAX®** 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 **ALZAIMAX®**, 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

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

Alzheimer. Los colinomiméticos pueden tener la posibilidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.
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 **ALZAIMAX®** 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 Vascular:
Se realizaron tres ensayos clínicos de 6 meses de duración estudiando individuos que cumplían 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%) con 5 mg de Clorhidrato de Donepezilo, 5/206 (2,4%) con 10 mg de Clorhidrato de Donepezilo 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 Donepezilo, 3/215 (1,4%) con 10 mg de Clorhidrato de Donepezilo 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 Donepezilo y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad de los tres estudios de demencia vascular combinados en el grupo de clorhidrato de donepezilo (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 Donepezilo 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 Donepezilo 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 Donepezilo.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION
El Clorhidrato de Donepezilo 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 Donepezilo 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 Donepezilo. Estudios de interacción de fármacos realizados in vitro demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores del CYP3A4 y 2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo del Donepezilo. Por lo tanto, estos y otros inhibidores del CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, e inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo del Donepezilo. En un

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

estudio en voluntarios sanos, el ketoconazol aumentó las concentraciones medias del Donepezilo en alrededor de un 30%. Los inductores enzimáticos, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y el alcohol pueden reducir los niveles de Donepezilo. Dado que la magnitud de un efecto inhibidor o inductor es desconocida, estas combinaciones de fármacos deben utilizarse con cuidado. El Clorhidrato de Donepezilo 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 Donepezilo en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no han demostrado efecto teratogénico pero han demostrado toxicidad peri y post natal (ver Datos de seguridad preclínica). El riego potencial para seres humanos es desconocido.

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

Lactancia:

El Donepezilo se excreta en la leche de ratas. No se sabe si el Clorhidrato de Donepezilo se excreta en la leche materna humana y no existen estudios en mujeres en período de lactancia. Por lo tanto, las mujeres que toman Donepezilo 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 Donepezilo 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 donepezilo 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 donepezilo para continuar conduciendo o manejando maquinarias complejas.

REACCCIONES 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 (≥1/10), frecuente (≥1/100, <1/10), poco frecuente (≥1/1000, <1/100), rara (≥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
Infecciones e infestaciones		Resfrío común		
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Anorexia		

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

Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones** Agitación** Comportamiento agresivo** Sueños anormales y pesadillas**		
Trastornos del sistema nervioso		Sincope* Mareo Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extra-piramidales
Trastornos cardiacos			Bradicardia	Bloqueo seno auricular Bloqueo aurículoventricu -lar
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 musculo-esqueléticos, 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 creatinquinasa 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 Alzaimax®.

SOBREDOSIS

La dosis letal media estimada de Clorhidrato de Donepezilo 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 tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, depresión respiratoria, salivación, miosis, fasciculación y hipotermia de la superficie corporal.

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

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 **ALZAIMAX®**. Se recomienda sulfato de atropina por vía endovenosa ajustada al efecto: una dosis inicial del 1a 2mg EV 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 Donepezilo 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.

MODO DE CONSERVACION
Conservar por debajo de 25°C, en su envase original.

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

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 47.223

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Buenos Aires.
AstraZeneca S.A.
Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.
Tel.: 0800-333-1247
Directora Técnica: Nélida De Benedetti – Farmacéutica.

Fecha de revisión: Abril 2012
Disposición ANMAT N°.....

Ref.: emc UK 21/06/2011: www.medicines.org.uk/emc/medicine/577/SPC

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