



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-54393023-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-54393023-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LIRPAN / DONEPECILO CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DONEPECILO 5 mg – 10 mg; aprobada por Certificado N° 49.434.

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 N° 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 LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada LIRPAN / DONEPECILO CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DONEPECILO 5 mg – 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-60531590-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-60530182-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.434, 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 e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-54393023-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.27 15:02:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.27 15:02:27 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO
LIRPAN
CLORHIDRATO DE DONEPECILO, 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULAS

LIRPAN, 5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Donepecilo clorhidrato 5,00 mg. *Excipientes:* Povidona K-30 6,38 mg, Lactosa 142,50 mg, Almidón de maíz 30,90 mg, Croscarmelosa sódica 10,00 mg, Talco 5,14 mg, Estearato de magnesio 1,60 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 3,10 mg, Dióxido de titanio 3,56 mg, Polietilenglicol 6000 1,16 mg, Propilenglicol 0,51 mg, Sacarina sódica 0,15 mg.

LIRPAN, 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg. *Excipientes:* Povidona K-30 6,38 mg, Lactosa 138,20 mg, Almidón de maíz 30,00 mg, Croscarmelosa sódica 10,00 mg, Talco 5,14 mg, Estearato de magnesio 1,60 mg, Laca aluminica azul índigo carmín 0,23 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 3,10 mg, Dióxido de titanio 3,53 mg, Polietilenglicol 6000 1,16 mg, Propilenglicol 0,51 mg, Sacarina sódica 0,15 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa.

Código ATC: N06DA02

INDICACIONES

Tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer de leve a moderada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El clorhidrato de donepecilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, que representa la forma de colinesterasa que predomina a nivel cerebral. El clorhidrato de donepecilo inhibe la acetilcolinesterasa con una potencia mil veces mayor a la inhibición de la butirilcolinesterasa, enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central. Pacientes con enfermedad de Alzheimer a los cuales se les administró dosis diarias individuales de 5 ó 10 mg de la

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
IF-2019-54529449-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.487
Página 32 de 89 APROBADO

droga, exhibieron una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa (medida en membranas eritrocíticas) del 63,6% y del 77,3% en forma respectiva. La actividad de la buriicolinesterasa no fue inhibida utilizando estos límites posológicos.

FARMACOCINÉTICA

La administración oral del clorhidrato de donepecilo alcanza concentraciones plasmáticas predecibles con valores máximos a las 3 ó 4 hs de administrarse la dosis. Tanto las concentraciones plasmáticas como el área bajo la curva se elevan en forma proporcional con la dosis. La vida media es de aproximadamente 70 hs, por lo que al administrar múltiples dosis diarias individuales se logra un acercamiento gradual al estado estable. Dicho estado se logra dentro de las tres semanas de iniciado el tratamiento. Una vez alcanzado, las concentraciones plasmáticas y la actividad farmacodinámica muestran escasa variación a lo largo del día. Los alimentos y la hora de administración de la dosis no influyen sobre la tasa o la extensión de la absorción de la droga. Se desconoce el efecto de la aclorhidria sobre la absorción de la droga.

Los valores de inhibición media de la actividad de la acetilcolinesterasa para dosis de 5 y 10 mg de clorhidrato de donepecilo fue del 63,6% y del 77,3% respectivamente.

La unión a proteínas plasmáticas es de un 96%. La distribución de la droga no ha sido estudiada en forma definitiva, aunque en un estudio de equilibrio de masa corporal, en voluntarios sanos, 240 hs después de la administración de una dosis de clorhidrato de donepecilo de 5 mg marcada con C¹⁴, se observó que el 28% de la droga marcada no fue recobrada, lo que sugiere que la droga madre o uno de sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

El clorhidrato de donepecilo se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 a múltiples metabolitos y en parte se excreta intacto en la orina. Después de la administración de 5 mg de clorhidrato de donepecilo marcado con C¹⁴ la radioactividad plasmática, expresada como un porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como droga madre intacta 30%, donepecilo 6-0-desmetilo 11%, cis-N-óxido de donepecilo 9%, donepecilo 5-0-desmetilo 7% y el conjugado glucurónico de donepecilo 5-0-desmetilo 3%. Alrededor del 57% de la radioactividad administrada se recobró en la orina y el 14,5% en materia fecal, lo que sugirió biotransformación y excreción urinaria como las principales vías de eliminación.

En la orina se recobraron los siguientes metabolitos: clorhidrato de donepecilo 16,9%, donepecilo L-debencílico 6,1%, glucurónico de donepecilo 6-0-desmetilo 4,9%, glucurónico de donepecilo 5-0-desmetilo 2,1%, cis-N-óxido donepecílico 1,9%, donepecilo 6-0-desmetilo 1,5% y donepecilo 5-0-desmetilo 1,1%. Siguen sin

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-54529449-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

APODERADO

identificarse los restantes metabolitos urinarios. No existe evidencia que sugiera la presencia de circulación enterohepática de sus metabolitos.

Las principales isoenzimas implicadas en el metabolismo del clorhidrato de donepecilo in vitro son CYP2D6 y CYP3A4.

Las concentraciones plasmáticas medias de la droga fueron medidas durante ensayos terapéuticos en pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer y dichas concentraciones resultaron comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos. El sexo y la raza no afecta la depuración de la droga. La enfermedad renal moderada a severa no afecta la depuración de la droga, por lo que no resulta necesario ajustar la dosis. En pacientes con enfermedad hepática moderada la depuración del clorhidrato de donepecilo disminuyó en un 20% pero esta disminución no es significativa, por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada es de 5 mg diarios en una toma. Se recomienda administrarlo por la noche antes de acostarse. La dosis de 5 mg debe administrarse durante un período no menor a 1 mes, hasta alcanzar los primeros indicios de respuesta al tratamiento y concentraciones estables del fármaco. Una vez transcurrido este primer período la dosis de LIRPAN puede aumentarse a 10 mg diarios en una sola toma. La dosis máxima recomendada es de 10 mg diarios. No existen estudios que hallan evaluado dosis superiores a los 10 mg por día. Si se suspende el tratamiento se observa una disminución progresiva de los efectos de LIRPAN. No existen evidencias que sugieran la existencia de efecto rebote al suspender en forma abrupta el tratamiento.

Su uso está contraindicado en niños y adolescentes.

Insuficiencia renal y hepática:

Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia hepática de intensidad leve a moderada o con insuficiencia renal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de donepecilo o a los derivados de la piperidina. Niños y adolescentes.

ADVERTENCIAS

- *Anestesia:* LIRPAN puede exagerar la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF 2019-54529449-APN-DGA#ANMAT
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

- *Trastornos cardiovasculares:* los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos que se manifiestan sobre la frecuencia cardíaca produciendo bradicardia. Esta posibilidad es de mayor importancia cuando reciben tratamientos pacientes con enfermedad del nodoinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular. Se han registrado casos de síncope en asociación al uso de donepecilo.
- *Trastornos gastrointestinales:* debido a su actividad colinérgica, los inhibidores de la colinesterasa pueden aumentar la secreción de ácido gástrico. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a aquellos pacientes con riesgo de desarrollo de úlcera (antecedentes de úlcera o tratamientos concomitantes con drogas AINES). Los estudios clínicos no demostraron aumentos, comparado con el placebo, en la incidencia de úlcera péptica y de sangrado gastrointestinal.
- *Trastornos genitourinarios:* los agentes colinomiméticos pueden producir retención urinaria, si bien los estudios clínicos con clorhidrato de donepecilo no registraron dichos efectos.
- *Trastornos neurológicos:* se cree que los agentes colinérgicos tienen potencial para causar convulsiones generalizadas. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que las convulsiones pueden ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.
- *Trastornos respiratorios:* debido a su actividad colinérgica, los inhibidores de la colinesterasa deben ser indicados con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.
- *Daño hepático grave:* No existen datos respecto a los pacientes que sufren daño hepático grave.
- *Síndrome Neuroléptico Maligno:* el síndrome neuroléptico maligno (SNM), una condición potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles elevados de creatina fosfoquinasa, se ha reportado que ocurre muy raramente en asociación con Donepecilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos concomitantes. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, debe interrumpirse el tratamiento.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-54529449-APN-DGA#ANMAT
 DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
 APODERADO

PRECAUCIONES

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios apropiados y bien controlados en mujeres embarazadas. Este producto debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto. Por lo tanto, en general no se recomienda su uso en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo se excreta por vía de la leche materna, por lo tanto, no se recomienda su uso durante la lactancia.

Uso pediátrico

Su uso está contraindicado en niños y adolescentes.

Uso en geriatría

Debe utilizarse con precaución en ancianos, ya que estos muestran un riesgo aumentado de obstrucción urinaria debido a patología prostática.

Interacciones medicamentosas

Efecto del clorhidrato de donepecilo sobre el metabolismo de otras drogas: No se han realizado estudios clínicos in vivo que determinen el efecto de clorhidrato de donepecilo sobre la eliminación de drogas cuyo metabolismo se lleva a cabo a través del sistema del citocromo CYP3A4 (ej.: cisapride, terfenadrina) o por el CYP2D6 (ej.: imipramina). Los estudios in vitro han demostrado un bajo índice de unión a estas enzimas. Teniendo en cuenta las concentraciones plasmáticas terapéuticas del clorhidrato de donepecilo, la probabilidad de que se produzca una interacción es baja. No se conoce el potencial de inducción enzimática del clorhidrato de donepecilo.

Efectos de otras drogas sobre el metabolismo del clorhidrato de donepecilo: El ketoconazol y la quinidina inhiben el metabolismo del clorhidrato de donepecilo in vitro, a través de la inhibición de las isoenzimas CYP 3A4 y 2D6. Los inductores de dichas isoenzimas (ej.: fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían aumentar el índice de depuración del clorhidrato de donepecilo.

Uso concomitante con agentes anticolinérgicos: los inhibidores de la colinesterasa pueden interferir con la actividad de la medicación anticolinérgica.

Uso concomitante con agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa: cuando este producto se administra junto a succinilcolina, agentes bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos como el Betanecol, se puede producir un efecto sinérgico.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Los estudios sobre carcinogénesis aún no han sido completados. En la prueba de aberraciones cromosómicas en cultivos de células de pulmón de hámster chino, se

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-54529449-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

APODERADO

observaron algunos efectos clastogénicos. En el modelo del micronúcleo murínico in vivo, clorhidrato de donepecilo no fue clastogénico. En dosis de hasta 10 mg/día esta droga no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer puede causar deterioro de la capacidad del paciente para conducir o para utilizar maquinaria. Además, hidrocloreuro de donepezilo puede inducir fatiga, mareos y calambres musculares, principalmente al inicio o al incrementar la dosis. La capacidad de los pacientes con Alzheimer tratados con Donepezilo para conducir u operar con maquinaria compleja debe ser evaluada de forma rutinaria por el médico que les está tratando.

REACCIONES ADVERSAS

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

A continuación, se relacionan las reacciones adversas que se han notificado en más de un solo caso aislado ordenadas por sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

| Clase de sistema de órganos. | Muy frecuente | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras |
|---|--------------------|----------------------------------|---|---|---|
| Exploraciones complementarias | | | Pequeño incremento en la concentración sérica de la creatinina y sa muscular. | | |
| Trastornos cardíacos | | | Bradycardia | Bloqueo sinoauricular. Bloqueo auriculoventricular | |
| Trastorno del sistema nervioso | | Síncope *1 Mareos Insomnio | Convulsiones *1 | Síntomas extrapiramidales | Síndrome neuroléptico maligno. ⁴ |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea Nauseas | Vómitos Molestias abdominales | Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástricas y duodenal. | | |
| Trastornos renales y urinarios | | Incontinencia urinaria | | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Erupción Prurito | | | |

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-54529449-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

| | | | | | |
|---|-----------------|--|--|---|----------------------------|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. | | Calambres musculares | | | Rabdomiólisis ⁵ |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Anorexia | | | |
| Infecciones e infestaciones | | Resfriado común | | | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos. | | Accidentes | | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Dolor de cabeza | Fatiga Dolor | | | |
| Trastornos hepatobiliares | | | | Disfunción hepática que incluye hepatitis ^{***3} | |
| Trastornos psiquiátricos | | Alucinaciones ^{**2} Agitación ^{**2} Conducta agresiva ^{**2} | | | |

^{*1} En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debería considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardiaco o pausas sinusales prolongadas.

^{**2} Los casos de alucinaciones, agitación y conducta agresiva se han resuelto al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

^{***3} En casos de disfunción hepática de origen desconocido, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

⁴ Trastornos del sistema nervioso

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

⁵ Trastornos musculoesqueléticos

Frecuencia muy rara (< 1/10.000): Rabdomiólisis.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa se caracteriza por presentar desde un punto de vista clínico síntomas como náuseas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. En caso de compromiso de los músculos respiratorios se puede producir la muerte.

El tratamiento se basa en la administración intravenosa de sulfato de atropina, titulando la dosis hasta alcanzar el efecto deseado. La dosis inicial es de 1 a 2 mg por

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-54529449-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

APODERADO

vía intravenosa con dosis adicionales de acuerdo a la respuesta clínica. Se desconoce la eficacia de la diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemofiltración) en el tratamiento de intoxicación con clorhidrato de donepecilo. Al igual que en otros casos de sobredosificación el tratamiento de sostén orientado al mantenimiento de los parámetros cardiorrespiratorios es de vital importancia.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN:

LIRPAN, 5 y 10 mg: envases con 10, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

Fecha de última revisión: .../.../...

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACION.

Certificado N ° 49.434

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-54529449-APN-DGA#ANMAT
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-54393023- CASASCO - Prospectos - Certificado N49434

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.05 10:02:33 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.05 10:02:37 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
CONSULTE A SU MÉDICO
LIRPAN
CLORHIDRATO DE DONEPECILO, 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **LIRPAN** y cada vez que repita la receta, ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmula

LIRPAN 5 mg

Cada comprimido recubierto contiene: donepecilo clorhidrato 5,00 mg. *Excipientes:* povidona K30; lactosa; almidón de maíz; croscarmelosa sódica; talco; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa E-15; dióxido de titanio; polietilenglicol 6000; propilenglicol; sacarina sódica.

LIRPAN 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene: donepecilo clorhidrato 10,00 mg. *Excipientes:* povidona K30; lactosa; almidón de maíz; croscarmelosa sódica; talco; estearato de magnesio; laca aluminica azul índigo carmín; hidroxipropilmetilcelulosa E-15; dióxido de titanio; polietilenglicol 6000; propilenglicol; sacarina sódica.

¿Qué es LIRPAN y para qué se usa?

LIRPAN contiene donepecilo pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la acetilcolinesterasa. Aumenta los niveles de un neurotransmisor cerebral llamado acetilcolina en el cerebro, involucrado en la función de la memoria, disminuyendo su degradación. Es utilizado para tratar los síntomas de demencia en personas diagnosticadas de enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave. Los síntomas incluyen pérdida de memoria, confusión y cambios de comportamiento. Como resultado, a los enfermos de Alzheimer les resulta cada vez más difícil llevar a cabo sus actividades diarias normales.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-54529449-1-APROBADA ANMAE
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

Antes de usar LIRPAN

No use LIRPAN si

- Si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento;
- Si es alérgico a otros medicamentos que contengan derivados de piperidina (donepecilo es un derivado de piperidina);
- Si tiene una enfermedad hepática grave.
- Si es niño o adolescente

Tenga especial cuidado con LIRPAN

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar donepecilo.

El tratamiento con donepecilo sólo debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Informe a su médico

- Si ha padecido alguna vez úlcera de estómago o intestinal,
- Si toma con frecuencia analgésicos o tratamiento para el reumatismo (dolor o inflamación alrededor de los huesos, articulaciones o músculos): tomar estos medicamentos al mismo tiempo que donepecilo podría generar un mayor riesgo de desarrollar úlceras de estómago o intestinales.
- Si ha tenido alguna vez convulsiones.
- Si sufre una enfermedad cardíaca (ritmo cardíaco irregular o muy lento).
- Si padece asma o enfermedad pulmonar a largo plazo.
- Si tiene dificultad para orinar.
- Si alguna vez ha tenido problemas de hígado o hepatitis,
- Si le van a realizar una operación que requiera anestesia general. Debe informar al anestesista que está tomando donepecilo. Esto se debe a que el medicamento puede afectar a la cantidad de anestésico necesaria.
- Si aparecen síntomas de fiebre, agitación, delirios, rigidez muscular y dolores musculares, consulte inmediatamente a su médico.
- si está embarazada o cree que podría estarlo.

Donepecilo puede utilizarse en pacientes con enfermedad renal o hepática leve a moderada. Informe a su médico primero si sufre enfermedad renal o hepática.

El efecto individual de donepecilo no se puede predecir, por lo tanto, el efecto del tratamiento debe ser evaluado regularmente por su médico.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

IF-2019-54529449-APN-DGA#ANMAT

Toma simultánea de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Informe a su médico si está siendo tratado con cualquiera de los siguientes medicamentos porque el efecto del donepecilo u otro medicamento podría influir si toma los dos medicamentos juntos:

- Medicamentos antifúngicos como ketoconazol o itraconazol
 - Analgésicos o para tratamiento de artritis, por ejemplo, aspirina, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
 - Anticolinérgicos, como tolterodina.
 - Antibióticos como eritromicina y rifampicina,
 - Medicamentos para el corazón como quinidina o betabloqueantes.
 - Medicamentos para tratar la epilepsia como fenitoína o carbamazepina.
 - Antidepresivos como fluoxetina,
 - Relajantes musculares,
 - Anestésicos generales
 - Otros medicamentos que actúan de la misma forma que el donepecilo (como galantamina o rivastigmina) y algunos medicamentos para tratar la diarrea, la enfermedad de Parkinson o asma.
 - Medicamentos obtenidos sin receta, como los remedios a base de plantas.
- Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica o remedios a base de plantas. Informe a su médico o farmacéutico el nombre de su cuidador. Su cuidador le ayudará a tomar su medicamento según la prescripción.

¿Cómo usar LIRPAN?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Por lo general, el tratamiento se comienza con 5 mg de donepecilo (un comprimido) cada noche. Después de un mes, su médico puede indicarle que aumente a 10 mg de donepecilo también por la noche. La dosis máxima recomendada es 10 mg cada noche.

Su médico o farmacéutico le aconsejará por cuánto tiempo debe continuar tomando los comprimidos. Usted necesitará visitar a su médico de vez en cuando para revisar su tratamiento y evaluar sus síntomas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-51529419-APN/DGA#3ANMALLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

No interrumpa el tratamiento con donepecilo sin comunicárselo primero a su médico. Cuando se interrumpe el tratamiento, los efectos beneficiosos del tratamiento desaparecen gradualmente.

Embarazo y lactancia

LIRPAN no debe ser tomado durante el embarazo y la lactancia. Si está embarazada o en periodo de lactancia, si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Uso en niños y adolescentes

No se recomienda el uso de donepecilo en población pediátrica (menores de 18 años).

Uso en ancianos

Debe utilizarse con precaución en ancianos, ya que ellos muestran un riesgo aumentado de obstrucción urinaria debido a patología prostática.

Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos

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

Toma conjunta de LIRPAN con alimentos y bebidas

Los alimentos no alteran el efecto del donepecilo. Debe evitar tomar alcohol mientras está siendo tratado con donepecilo, ya que podría reducir el efecto de esta medicación.

Uso apropiado del medicamento LIRPAN

Si se olvidó de tomar LIRPAN

Si se olvidó tomar una dosis, tómela lo más rápidamente posible después de darse cuenta, a menos que ya sea la hora de la próxima dosis. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Tome su dosis habitual al día siguiente a la hora habitual. Si olvidó tomar su medicamento más de una semana, llame a su médico antes seguir tomando la medicación.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-54529449-APN-DGAS/ANMALI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

A tener en cuenta mientras toma LIRPAN

Efectos indeseables (adversos)

Al igual que todos los medicamentos, **LIRPAN** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos han sido notificados por las personas que toman **LIRPAN**.

Contacte con su médico si usted tiene alguno de estos efectos durante el tratamiento con **LIRPAN**.

Se ha reportado la ocurrencia muy rara de unas reacciones adversas serias llamadas rhabdomiólisis y síndrome neuroléptico maligno asociadas a la administración de **LIRPAN**.

Si usted utiliza este medicamento y presenta orina de color oscuro o rojo, disminución de la producción de orina, debilidad, rigidez o dolor muscular, fiebre, aumento de la frecuencia cardíaca o respiratoria, alteración de la presión arterial, sudoración abundante y/o alteraciones del estado de conciencia, **deje de usar LIRPAN y consulte a su médico inmediatamente.**

Si usted está al cuidado de un paciente que recibe este medicamento, esté atento a la aparición de los síntomas antes mencionados. En caso de presentarse, suspenda el uso de **LIRPAN** y consulte a su médico inmediatamente.

Efectos adversos graves.

Debe informar a su médico inmediatamente si nota los siguientes efectos adversos graves mencionados ya que puede necesitar tratamiento médico urgente.

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
IF-2019-54529449-APN-DGA#ANMAT
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

- Debilidad, sensibilidad o dolor muscular, en particular si al mismo tiempo se encuentra mal, tiene fiebre o la orina es de color oscuro. Esto se puede deber a una destrucción anormal del músculo que puede llegar a ser mortal y provocar problemas renales (una enfermedad denominada rabdomiólisis).

La frecuencia estimada de aparición de los efectos adversos es la siguiente:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

- Diarrea.
- Malestar.
- Dolor de cabeza.

Frecuentes: pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Resfriado.
- Pérdida de apetito.
- Alucinaciones.
- Agitación.
- Conducta agresiva.
- Sueños anormales y pesadillas.
- Desmayo.
- Mareo.
- Dificultad para dormir.
- Vómitos.
- Molestias abdominales.
- Incontinencia urinaria.
- Erupción.
- Picor.
- Calambres musculares.
- Fatiga.
- Dolor.
- Accidentes (los pacientes pueden ser más propensos a las caídas y a lesiones accidentales).

Poco frecuentes: pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes.

- Convulsiones.
- Disminución del ritmo del corazón (bradicardia).
- Hemorragia gastrointestinal, úlceras en estómago y duodeno (una parte del intestino).

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-5452949-APN-DGA-ANMAT
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
 #00000000

- Aumento de un tipo de enzimas (creatininquinasa muscular) en la sangre.

Raros: pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes.

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

- Trastornos musculoesqueléticos

Frecuencia muy rara (menos de 1 cada 10.000 personas): rabdomiólisis.

- Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia muy rara (menos de 1 cada 10.000 personas): síndrome neuroléptico maligno.

Comunicación de efectos adversos

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

¿Cómo conservar LIRPAN?

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30° C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

Presentación

LIRPAN 5 y 10 mg: envases con 10, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Si Ud. toma dosis mayores de LIRPAN de las que debiera

La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa como donepecilo se caracteriza por **presentar síntomas de náuseas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia** (baja frecuencia cardíaca), hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. En caso de compromiso de los músculos respiratorios se puede producir la muerte.

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

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-34529449-APN-DGA-TANMAT
 DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.337
 APODERADO



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-54393023- CASASCO - Inf pacientes - Certificado N49434

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.05 09:59:58 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.05 09:59:59 -03'00'