



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-128136092-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-128136092-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VALPEX / DONEPEZILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 5 y 10 mg; aprobado por Certificado N° 48.504.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada VALPEX / DONEPEZILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 5 y 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-07377483-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-07377268-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.504, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-128136092-APN-DGA#ANMAT

Flb

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria  
Date: 2024.02.02 17:23:45 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.02 17:23:46 -03:00



## **PROYECTO DE PROSPECTO**

### **VALPEX DONEPEZILO**

Comprimidos recubiertos 5 mg y 10 mg.

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

#### **FORMULAS:**

**VALPEX 5 mg:** Cada comprimido recubierto contiene: Donepezilo clorhidrato 5 mg

Excipientes: almidón de maíz, polvo de celulosa, lactosa, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado, opadry Y-1-18128A c.s.

**VALPEX 10 mg:** Cada comprimido recubierto contiene: Donepezilo clorhidrato 10 mg

Excipientes: almidón de maíz, polvo de celulosa, lactosa, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado, opadry II 85F 28751, óxido de hierro amarillo c.s.

El comprimido de VALPEX 10 mg se puede dividir en dosis iguales a través de su ranura.

#### **ACCION TERAPEUTICA:**

Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa (nootropo), enzima encargada de la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina. (Código ATC: N06DA02)

#### **INDICACIONES:**

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

#### **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES:**

El clorhidrato de Donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa predominante en el cerebro, mejorando de este modo la transmisión colinérgica. Los inhibidores de colinesterasa no han demostrado, al día de hoy, modificar el curso de la enfermedad subyacente. El aumento de los niveles de acetilcolina produce una mejoría de los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos. El clorhidrato de Donepezilo inhibe dicha enzima con una potencia más de 1000 veces mayor que la de inhibición de la butirilcolinesterasa, una enzima que se encuentra presente mayormente fuera del sistema nervioso central. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en estudios clínicos, la administración de dosis diarias individuales de 5 ó 10 mg de Donepezilo causó en estado estable una inhibición de la actividad acetilcolinesterasa (medida en membranas eritrocíticas) del 63,6% y 77,3 % respectivamente. La actividad de la butirilcolinesterasa no fue inhibida por el clorhidrato de Donepezilo entre estos límites posológicos.

#### **Farmacocinética:**

La administración oral de Donepezilo logra concentraciones plasmáticas muy predecibles, alcanzándose los valores máximos aproximadamente entre 3 y 4 horas después de administrarse la dosis. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con la dosis. La vida media de disposición terminal es de aproximadamente 70 horas, por consiguiente la administración de múltiples dosis diarias individuales da lugar a un acercamiento gradual al estado estable. El estado estable de Donepezilo se logra dentro de las 3 semanas de iniciado el tratamiento; una vez alcanzado, las concentraciones plasmáticas de la droga y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variación durante el curso del día. En estudios efectuados en voluntarios sanos se observó que no existe influencia de los alimentos ni la hora de administración de la dosis sobre la tasa o la extensión de la absorción de Donepezilo. El efecto de la aclorhidria sobre la absorción de Donepezilo es desconocido.



Monitoreo terapéutico de la droga: se midieron las concentraciones plasmáticas de Donepezilo y su efecto farmacodinámico en el curso de estudios clínicos. Los datos de aproximadamente 750 pacientes demostraron que las concentraciones de Donepezilo resultaron en un promedio de 24,4 y 48,7 ng/ml para las dosis de 5 y 10 mg respectivamente, durante el período de aproximadamente 12 a 18 horas después de la administración. Los valores de inhibición media de la actividad de acetilcolinesterasa para cada dosis, respectivamente, fueron del 63,36% y del 77,3%.

Donepezilo se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas. La distribución de Donepezilo en los tejidos no se ha evaluado completamente, pero los resultados de estudios en voluntarios sanos sugieren que Donepezilo y/o sus metabolitos, pueden persistir en el organismo por más de 10 días.

Donepezilo se excreta intacto en la orina y también es metabolizado por el sistema del citocromo P450 a múltiples metabolitos, no todos los cuales se han identificado. Después de la administración de una sola dosis de 5 mg de clorhidrato de Donepezilo marcado con C<sup>14</sup>, la radioactividad plasmática, expresada como un porcentaje de las dosis administrada, estuvo presente principalmente como clorhidrato de Donepezilo intacto (30%), Donepezilo 6-0 desmetilo (11%), cis-N-óxido de Donepezilo (9%), Donepezilo 5-0-demetilado (7%) y el conjugado glucurónico de Donepezilo 5-0-demetilado (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada se recobró a partir de la orina y el 14.5% se recobró de las heces (recuperación total del 71,5%), sugiriendo biotransformación y excreción urinaria como las rutas primarias de eliminación. No hay evidencia que sugiera circulación enterohepática del clorhidrato de Donepezilo y/o de cualquiera de sus metabolitos. Los estudios que utilizaron preparaciones de citocromo P450 derivado de hepatocitos humanos, demostraron que CYP2D6 CYP3A4 son las isoenzimas principales implicadas en el metabolismo del clorhidrato de Donepezilo in vitro. La tasa de metabolismo del clorhidrato de Donepezilo es lenta y no parece ser saturable. Estos hallazgos guardan correspondencia con la observación que Donepezilo y sus metabolitos no inhiben el metabolismo de la teofilina, la warfarina, la cimetidina o la digoxina en el ser humano. Los estudios demostraron también que el metabolismo de Donepezilo no es afectado por la administración concurrente de digoxina o cimetidina.

#### **POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION:**

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados (por ejemplo DSM IV). Se recomienda iniciar la terapia con Donepezilo sólo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente la ingesta del fármaco en forma correcta.

El tratamiento se iniciará con 5 mg por día en una única dosis diaria. Donepezilo se administrará por vía oral por la noche antes de acostarse y puede ingerirse con o sin alimentos. La dosis de 5 mg deberá mantenerse durante un período de por lo menos un mes, de modo de poder alcanzar los primeros indicios de respuesta clínica al tratamiento y las concentraciones de clorhidrato de Donepezilo en estado estable. Una vez transcurrido este período de adaptación a la dosis de 5 mg diarios, la dosis podrá aumentarse a 10 mg diarios siempre en una única toma, siendo esta cantidad la dosis máxima recomendada. No se han realizado estudios con dosis superiores a 10 mg diarios. El tratamiento de mantenimiento con inhibidores de la colinesterasa puede continuarse mientras exista un claro beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, el beneficio clínico de los inhibidores de la colinesterasa debe reevaluarse luego de un período 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 la colinesterasa. Con la discontinuación del tratamiento, se observa una disminución progresiva de los efectos beneficiosos de Donepezilo. No se dispone de evidencias que señalen que se hayan producido efectos rebote con la discontinuación brusca del tratamiento.

En caso de trastornos del sueño, incluidos sueños anormales, pesadillas o insomnio (ver Reacciones Adversas), se puede considerar la ingesta de donepezilo por la mañana.

*Pacientes con insuficiencia renal o hepática*

El clearance de Donepezilo no está afectado por insuficiencia renal.



Debido a una posible exposición en aumento en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, el aumento de la dosis se debe realizar según la tolerancia de cada individuo. No existen datos de pacientes con insuficiencia hepática grave.

*Población pediátrica*

No se recomienda el uso de Donepezilo Teva en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

**CONTRAINDICACIONES:**

Pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de Donepezilo u otros componentes de la formulación, como también en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los derivados de la piperidina.

Donepezilo no debe ser administrado en el embarazo y lactancia, ni en menores de 18 años.

**ADVERTENCIAS:**

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

*Anestesia:* Como inhibidor de la colinesterasa, Donepezilo probablemente exagere la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

*Trastornos cardiovasculares:* Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). La posibilidad de que se produzca esta acción puede ser especialmente importante cuando se trata a pacientes con enfermedad del nódulo sinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular. Se han registrado casos de síncope y convulsiones en asociación con el uso de Donepezilo. Esto puede constituir un riesgo particularmente importante en pacientes con “síndrome del seno enfermo” o con otros trastornos de la conducción cardíaca supraventricular, tales como el bloqueo sinoatrial o atrioventricular.

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

Ha habido informes post comercialización de prolongación del intervalo QTc y Torsade de Pointes. Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del QTc preexistente o antecedentes familiares del mismo, en pacientes tratados con fármacos que afecten al intervalo QTc o en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante (por ej. insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipokalemia, hipomagnesemia). Es posible que se requiera monitoreo clínico (ECG).

*Afecciones gastrointestinales:* Los inhibidores de la colinesterasa pueden incrementar la secreción de ácido gástrico debido a un aumento de la actividad colinérgica. Por lo tanto, bajo tratamiento con Donepezilo será necesario controlar estrechamente a los pacientes con riesgo de desarrollar úlcera péptica, como aquellos con antecedentes de úlcera péptica o que reciben tratamientos concomitantes con drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs), con el objetivo de detectar la presencia de síntomas de sangrado gastrointestinal oculto o activo. Los estudios clínicos comparativos entre Donepezilo y placebo no mostraron un incremento en la incidencia de úlcera péptica o sangrado gastrointestinal con el uso del fármaco.

Teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas de Donepezilo, y dentro de las consecuencias previsibles, se ha registrado náuseas, diarrea y vómitos. Estos efectos, que parecen presentarse más frecuentemente con la dosis de 10 mg diarios, han sido leves y transitorios la mayoría de los casos, mejorando a medida que avanza el tratamiento con Donepezilo.

*Genitourinarios:* Aunque no se ha observado en los estudios clínicos con Donepezilo, los agentes colinomiméticos pueden causar retención urinaria.

*Afecciones neurológicas:* se cree que los agentes colinomiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las convulsiones también pueden ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.



*Afecciones pulmonares:* debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con cautela a pacientes con una historia de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva. Se debe evitar la administración concomitante de Donepezilo con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico. Los colinomiméticos pueden tener la capacidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

*Insuficiencia hepática severa:* No hay datos de pacientes con insuficiencia hepática severa.

*Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM):* El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM, una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina-fosfoquinasa, se ha notificado que ocurre muy rara vez en asociación con donepezilo, particularmente en pacientes tratados concomitantemente con antipsicóticos. Otros signos pueden ser mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM se debe interrumpir el tratamiento.

#### Procesos pulmonares

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva. Debe evitarse la administración de donepezilo concomitantemente con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

#### ***Mortalidad en Ensayos Clínicos sobre Demencia Vascolar:***

Se realizaron tres ensayos clínicos de 6 meses de duración para evaluar individuos que cumplieron los criterios NINDS-AIREN de probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIREN se han diseñado para identificar a los pacientes cuya demencia parece ser debida únicamente a causas vasculares y para excluir a los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron 2/198 (1,0%) con donepezilo clorhidrato 5 mg, 5/206 (2,4%) con donepezilo clorhidrato 10 mg y 7/199 (3,5%) con placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron 4/208 (1,9%) con donepezilo clorhidrato 5 mg, 3/215 (1,4%) con donepezilo clorhidrato 10 mg y 1/193 (0,5%) con placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron 11/648 (1,7%) con donepezilo clorhidrato 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de donepezilo clorhidrato (1,7%) fue numéricamente mayor que en el grupo de placebo (1,1%). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que tomaron donepezilo clorhidrato o placebo parecen ser el resultado de varias causas vasculares relacionadas que se podrían esperar en esta población anciana con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares no mortales y mortales graves no mostró ninguna diferencia en la incidencia en el grupo de donepezilo clorhidrato con relación a placebo.

En los estudios combinados para la enfermedad de Alzheimer (n=4146), y cuando estos estudios fueron combinados con los de demencia, que incluyeron los estudios de demencia vascular (total n=6888), la tasa de mortalidad en los grupos de placebo superó numéricamente a la tasa en los grupos de donepezilo clorhidrato.

Este producto contiene lactosa. Aquellos pacientes con condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa galactosa no deben consumir este producto.

#### **PRECAUCIONES:**

##### **Interacciones farmacológicas:**

*Efecto de Donepezilo sobre el metabolismo de las drogas:* No se han llevado a cabo estudios clínicos in vivo que determinen el efecto de Donepezilo sobre la depuración de drogas metabolizadas por el sistema del citocromo CYP3A4 (por ej. cisaprida, terfenadina) o por el citocromo CYP2D6 (por ej. imipramina). Sin embargo, los estudios in vivo, muestran un bajo



índice de unión a estas enzimas (K media alrededor de 50-130  $\mu$  M). Dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas del Donepezilo (164nM), la probabilidad de que se produzca interacción es baja. Se desconoce el potencial de inducción enzimática que pueda tener Donepezilo.

Hidrocloruro de donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina o digoxina en humanos. La administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta al metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Estudios in vitro han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción la 2D6 están involucradas en el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo.

*Efecto de otras drogas sobre el metabolismo de Donepezilo:* El ketokonazol y la quinidina, inhibidores de las isoenzimas CYP 450, 3A4 y 2D6, respectivamente inhiben el metabolismo del Donepezilo in vitro. Por lo tanto, estos y otros inhibidores de la CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de la CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de hidrocloruro de donepezilo en un 30% aproximadamente. Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de hidrocloruro de donepezilo. Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución..

*Uso con agentes anticolinérgicos:* Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa presentan el potencial de interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos.

*Uso con agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa:* Cuando los inhibidores de la colinesterasa se administran concurrentemente con la succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos, como el betanecol, se puede esperar un efecto sinérgico.

Se han reportado casos de prolongación del intervalo QTc y Torsade des Pointes para Donepezilo. Se recomienda precaución cuando se utilice en combinación con otros medicamentos en los cuales se conoce pueden prolongar el intervalo QTc y puede requerirse monitoreo clínico (ECG).

Los ejemplos incluyen:

Antiarrítmicos Clase IA (ej. Quinidina)

Antiarrítmicos Clase III (ej. Amiodarona, Sotalol)

Ciertos antidepresivos (ej. Citalopram, Escitalopram, Amitriptilina)

Otros antipsicóticos (ej. derivados fenotiazínicos, Sertindol, Pimozida, Ziprasidona)

Ciertos antibióticos (ej. Claritromicina, Levofloxacina, Moxifloxacina)

*Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad:* Los estudios de carcinogenicidad con Donepezilo no han sido aún completados. Donepezilo no fue mutagénico en el estudio de la mutación reversa Ames en bacterias. En la prueba de aberraciones cromosómicas en cultivos de células de pulmón de hámster chino (PHC), se observaron algunos efectos clastogénicos. En el modelo del micronúcleo murínico in vivo, Donepezilo no fue clastogénico. Donepezilo no produjo efectos sobre la fertilidad de las ratas con dosis de hasta 10 mg/día (aproximadamente 8 veces el máximo recomendado en dosis en humanos, en base a mg/m<sup>2</sup>).

#### **Poblaciones especiales**

*Edad:* las concentraciones plasmáticas medias del clorhidrato de donepezilo, medidas durante el monitoreo terapéutico del fármaco en pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer, son comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos.

*Sexo / Raza:* el sexo y la raza no afectan la depuración de donepezilo.

*Enfermedad renal:* la enfermedad renal moderada a severa no afecta la depuración de donepezilo, por lo tanto no es necesario ajustar la dosis en esta condición.

*Enfermedad hepática:* la depuración de donepezilo disminuyó en un 20% en pacientes con enfermedad hepática moderada. Esta disminución no es significativa, por lo tanto no es necesario ajustar la dosis en esta condición. En un estudio de 10 pacientes con cirrosis alcohólica estable,



el clearance de donepezilo disminuyó el 20% en comparación con 10 sujetos sanos de igual edad y sexo.

**Embarazo:** No se cuenta con estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas bajo tratamiento con Donepezilo, por lo tanto no se recomienda su uso en mujeres embarazadas. Donepezilo debe usarse durante el embarazo solamente si el beneficio terapéutico justifica el riesgo potencial para el feto.

**Lactancia:** Se desconoce si Donepezilo es excretado en la leche humana, por lo tanto no se recomienda su uso en mujeres en período de lactancia.

**Uso pediátrico:** No se dispone de estudios adecuados y bien controlados para documentar la inocuidad y eficacia de Donepezilo en enfermedad alguna que ocurra en menores de 18 años. Por lo tanto no se recomienda su uso en menores de 18 años.

**Uso en geriatría:** Debido a que los pacientes ancianos de sexo masculino son propensos a obstrucción urinaria a causa de una patología prostática, Donepezilo debe ser administrado con precaución en gerontes.

### Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinaria

Donepezilo influye leve o moderadamente en la capacidad de manejar y de utilizar maquinaria. Asimismo, Donepezilo puede provocar fatiga, mareos y calambres musculares, en especial al inicio del tratamiento o al incrementar la dosis. El médico tratante debe evaluar de forma rutinaria la capacidad del paciente bajo tratamiento con Donepezilo de poder manejar o manipular maquinaria compleja.

### REACCIONES ADVERSAS:

*Reacciones adversas que conducen a la discontinuación del medicamento:*

Los porcentajes de discontinuación por reacciones adversas en estudios clínicos controlados con 5 mg diarios de Donepezilo, fueron comparables en alrededor del 5% con los observados en los grupos tratados con placebo. El porcentaje de discontinuación fue mayor en pacientes que recibieron siete días de tratamiento con 5 mg diarios para luego continuar con 10 mg diarios. Las reacciones adversas que más frecuentemente condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, insomnio, calambres y fatiga.

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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No conocida
Exploraciones complementarias			Pequeño incremento en la concentración sérica de la creatinina quinasa muscular			
Trastornos cardiacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular Bloqueo auriculoventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes;



<i>Clase de sistema de órganos</i>	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Muy Raras</i>	<i>No conocida</i>
						prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareos Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno	Pleurotótonos (síndrome de Pisa)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Vómitos Molestias abdominales	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástrica y duodenal			
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres musculares			Rabdomiólisis ****	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia				
Infecciones e infestaciones		Resfriado común				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de		Accidentes, incluyendo caídas				



Clase de sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No conocida
procedimientos terapéuticos						
Trastornos generales	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor				
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática que incluye hepatitis***		
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones** Agitación** Conducta Agresiva* Sueños Anormales y pesadillas**				Libido aumentada, hipersexualidad

\* En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debería considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas

\*\* Los casos de alucinaciones, agitación y conducta agresiva se han resuelto al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento

\*\*\* En casos de disfunción hepática de origen desconocido, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas del medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de [Safety.Argentina@teva.com.ar](mailto:Safety.Argentina@teva.com.ar). También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

**SOBREDOSIFICACION:**

Como es el caso de cualquier sobredosis, se deben utilizar medidas generales de mantenimiento. Las sobredosis con inhibidores de la colinesterasa pueden causar crisis colinérgicas caracterizadas por náuseas intensas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. Puede observarse debilidad muscular con eventual compromiso de los músculos respiratorios, e insuficiencia ventilatoria aguda potencialmente fatal.

*Tratamiento de la sobredosis*

Los anticolinérgicos terciarios, como la atropina, pueden usarse como antídoto para la sobredosis con Donepezilo. Se recomienda la administración intravenosa de sulfato de atropina de la siguiente manera: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg IV, con dosis subsiguientes basadas en la respuesta clínica. Se han registrado respuestas atípicas en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cuando se administraron otros colinomiméticos conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios, tales como glucopirrolato. No se sabe si Donepezilo y/o sus metabolitos pueden extraerse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

En los animales los signos de toxicidad relacionados con la dosis incluyen: reducción en el movimiento espontáneo, posición decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones crónicas, depresión respiratoria, salivación, miosis, fasciculación y menor temperatura de la superficie corporal.

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

**HOSPITAL DE PEDIATRIA “DR. RICARDO GUTIERREZ”**

Tel.: (011) 4962 - 6666/2247

**HOSPITAL “DR. A. POSADAS”**

Tel.: (011) 4654 - 6648/7777.

**PRESENTACIONES:**

VALPEX 5 mg y 10 mg: envases con 15, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

**MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.504

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Fecha de última revisión:

[Logo]

COLOMB  
O Rosana  
Beatriz

Digitally signed by COLOMBO  
Rosana Beatriz  
DN: serialNumber=CUIL  
27184764712, c=AR,  
cn=COLOMBO Rosana Beatriz  
Date: 2023.10.27 13:24:46  
-03'00'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-128136092 prospectos

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.22 11:27:36 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.22 11:27:37 -03:00



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### **VALPEX DONEPEZILO**

Comprimidos recubiertos 5 mg y 10 mg.

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

#### **FORMULA:**

##### **VALPEX 5 mg:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Donepezilo clorhidrato	5,0 mg
Excipientes	c.s.

##### **VALPEX 10 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Donepezilo clorhidrato	10,0 mg
Excipientes	c.s.

El comprimido de VALPEX 10 mg se puede dividir en dosis iguales a través de su ranura.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORME A SU MEDICO.

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

**Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.**

#### **¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**

Donepezilo es un medicamento (inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa), utilizado para tratar los síntomas de la demencia en personas con **enfermedad de Alzheimer** de leve a moderadamente grave.

#### **¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR VALPEX Y DURANTE EL TRATAMIENTO?**

##### **¿Quiénes no deben tomar Valpex?**

No debe utilizar este medicamento:

- Pacientes con alergia conocida al clorhidrato de Donepezilo u otros componentes de la formulación



- Pacientes con antecedentes de alergia a los derivados de la piperidina.
- Donepezilo no debe ser administrado en el embarazo y lactancia, ni en menores de 18 años.
- Este producto contiene lactosa. Si posee intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa, no debe consumir este producto.
- Debe evitar la toma de Donepezilo con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa y otros agonistas o antagonistas del sistema colinérgico (consultar con su médico si le prescriben alguna medicación nueva).
- Si padece de demencia vascular (deterioro cognitivo por enfermedad cerebrovascular)

### **¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Valpex?**

Informe a su médico si presenta:

- Cualquier problema del corazón (como latidos cardíacos irregulares o muy lentos, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio)
- una afección cardíaca llamada "intervalo QT prolongado" o un historial de ciertos ritmos cardíacos anormales llamados Torsade de Pointes o si alguien en su familia tiene "intervalo QT prolongado"
- niveles bajos de magnesio o potasio en sangre
- Asma o problemas pulmonares.
- Convulsiones.
- Úlceras estomacales o de duodeno.
- Dificultad para orinar.
- Problemas del hígado o de los riñones.
- Problemas para tragar comprimidos.
- Presenta embarazo o planes para quedar embarazada ya que no se sabe si la medicación puede dañar al bebé.
- Si está amamantando.

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

Si Ud. 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 Valpex y consulte a su médico inmediatamente.

Si Ud. 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 Valpex y consulte al médico inmediatamente.

### **¿Puedo tomar Valpex con otros medicamentos?**

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base



de hierbas.

Tomar Valpex con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Si no está seguro informe a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

En particular, es importante que informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes tipos de medicamentos:

- medicamentos para problemas del ritmo cardíaco, p. Ej. amiodarona, sotalol
- medicamentos para la depresión, p. Ej. citalopram, escitalopram, amitriptilina, fluoxetina
- medicamentos para la psicosis, p. Ej. pimozida, sertindol, ziprasidona
- medicamentos para infecciones bacterianas, p. Ej. claritromicina, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina, rifampicina
- medicamentos antifúngicos, p. Ej. ketoconazol
- otros medicamentos para la enfermedad de Alzheimer, p. Ej. galantamina
- analgésicos o tratamiento para la artritis, p. Ej. aspirina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como ibuprofeno o diclofenac sódico
- medicamentos anticolinérgicos, p. Ej. tolterodina
- anticonvulsivos, p. Ej. fenitoína, carbamazepina
- medicación para una enfermedad cardíaca, p. Ej. quinidina, betabloqueantes (propranolol y atenolol)
- relajantes musculares, p. Ej. diazepam, succinilcolina
- anestesia general
- medicamentos adquiridos sin receta, p. Ej. remedios de hierbas

En caso de intervención quirúrgica con anestesia general, debe informar a su médico y a su anestesista que está tomando donepezilo, porque su medicamento puede afectar a la cantidad de anestesia necesaria.

Donepezilo puede ser utilizado en pacientes con enfermedad renal o enfermedad hepática de leve a moderada. Informe a su médico si usted tiene alguna enfermedad del riñón o hígado. Los pacientes con enfermedad hepática grave no deben tomar donepezilo.

Informe a su médico o farmacéutico del nombre de la persona encargada de su cuidado. Esta persona le ayudará a tomar su medicamento como le ha sido indicado

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No hay experiencias suficientes sobre el uso de donepezilo en mujeres embarazadas. **No tome donepezilo si está embarazada** o planea quedarse embarazada, a menos que su médico lo considere absolutamente necesario, teniendo en cuenta el balance beneficio/riesgo clínico para usted.

Los datos disponibles son insuficientes para evaluar la seguridad de donepezilo durante la lactancia. **No debe amamantar** mientras esté tomando donepezilo.

### **Conducción y uso de máquinas**



La enfermedad de Alzheimer puede alterar su capacidad para conducir o utilizar maquinaria y no debe llevar a cabo estas actividades, a menos que su médico le indique que es seguro hacerlo. Además, este medicamento puede causar **cansancio, mareos y calambres musculares**. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, no debe conducir o manejar máquinas.

#### **¿CÓMO DEBO TOMAR VALPEX?**

Tome Donepezilo exactamente como se lo indicó su médico, a las horas del día que corresponda, respetando las dosis y duración.

Puede tomar este medicamento con o sin alimentos.

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Donepezilo sin consultar primero a su médico.

Donepezilo no debe tomarse con alcohol porque el alcohol puede alterar sus efectos.

No es necesario ajustar la dosis si usted tiene **problemas de riñón**.

Si usted tiene **problemas de hígado** de intensidad de leve a moderada, puede ser necesario un ajuste de dosis por parte de su médico.

Si tiene problemas graves de hígado, usted no debe tomar donepezilo.

Si tiene una enfermedad hepática inexplicable, su médico puede decidir interrumpir completamente su tratamiento con donepezilo.

#### **Cómo tomar este medicamento**

Tome su comprimido con un vaso de agua por la noche antes de acostarse. Si tiene sueños anormales, pesadillas o dificultad para dormir, su médico puede recomendarle que tome donepezilo por la mañana.

#### **¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?**

Si usted deja de tomar una dosis de Valpex, sólo espere. Tome la siguiente dosis en el horario habitual. No tome 2 (dos) dosis al mismo tiempo.

#### **¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?**

Si toma más de la dosis recetada de Valpex, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777”.

#### **¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER VALPEX?**

Al igual que todos los medicamentos, Donepezilo comprimidos recubiertos puede producir efectos adversos con una frecuencia variable y no en todos los pacientes.

Efectos adversos graves:

Consulte inmediatamente al médico si sufre estos efectos adversos graves. Puede que necesite tratamiento médico urgente.

- trastorno hepático, como hepatitis. Los síntomas de la hepatitis son náuseas (sentirse o estar enfermo), vómitos, pérdida del apetito, malestar general, fiebre, picor, coloración amarillenta de la piel y de los ojos, y orina oscura (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).



- úlceras de estómago y duodeno. Los síntomas de las úlceras son dolor de estómago e incomodidad (indigestión) entre el ombligo y el esternón (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- sangrado en el estómago o en el intestino. Esto puede producir heces negras como alquitrán o sangre visible del recto (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- convulsiones o ataques (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).
  
- fiebre con rigidez muscular, sudoración o una disminución del nivel de consciencia (un trastorno llamado “Síndrome Neuroléptico Maligno”) (pueden afectar menos de 1 cada 10.000 personas).
  
- calambres musculares, debilidad muscular, hipersensibilidad 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).
  
- latido cardíaco rápido e irregular, desmayos que pueden ser síntomas de un trastorno potencialmente mortal conocido como Torsade de Pointes (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Otros efectos adversos

La frecuencia estimada de aparición de los mismos es la siguiente:

Los efectos adversos más frecuentes que pueden afectar al menos 1 de cada 10 pacientes son:

- Diarrea
- Náuseas
- Dolor de cabeza

Los efectos adversos frecuentes que pueden afectar a más de 1 persona de cada 100 pero a menos de 1 persona de cada 10 son:

- Resfriado
- Pérdida de apetito
- Alucinaciones, agitación, conducta agresiva
- Desmayo, mareo, dificultad para dormir
- Vómitos, molestias abdominales
- Incontinencia urinaria
- Erupción, picazón
- Calambres musculares
- Fatiga, dolor
- Accidentes (los pacientes pueden ser más propensos a sufrir caídas y lesiones accidentales)
- Sueños inusuales incluidas pesadillas



Los efectos adversos poco frecuentes que pueden afectar a más de 1 persona de cada 1.000 pero a menos de 1 de cada 100 son:

- Disminución del ritmo del corazón
- hipersecreción salival

Los efectos adversos raros que pueden afectar a menos de 1 persona de cada 1.000 son:

- Movimientos anormales (como temblor o rigidez de las manos o de las piernas)

Los efectos adversos muy raros que pueden afectar a menos de 1 persona cada 10.000 son:

- Trastornos muscoesqueléticos: Rabdomiólisis
- Trastornos del sistema nervioso: Síndrome Neuroléptico Maligno

Frecuencia no conocida:

- Cambios en la actividad cardíaca que se pueden ver en un electrocardiograma (ECG) llamado "intervalo QT prolongado".
- libido aumentada, hipersexualidad
- síndrome de Pisa (una afección que implica una contracción muscular involuntaria con una flexión anormal del cuerpo y la cabeza hacia un lado).

Comunicación de efectos adversos

Si experimentás cualquier posible efecto adverso, ya sea que aparezca o no en el prospecto, consultá a tu médico.

Te alentamos a comunicar las reacciones adversas al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de [Safety.Argentina@teva.com.ar](mailto:Safety.Argentina@teva.com.ar). También, podés comunicarte con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

### ¿CÓMO DEBO CONSERVAR VALPEX?

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

### PRESENTACION

VALPEX 5 mg y 10 mg: envases con 15, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.504

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Fecha de última revisión:

[LOGO]



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-128136092 inf pac

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.22 11:27:21 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.22 11:27:22 -03:00