



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-0047-0000-002697-18-9

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002697-18-9 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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VALPEX DUO / DONEPEZILO - MEMANTINE, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / DONEPEZILO 5 mg – MEMANTINE 20 mg y DONEPEZILO 10 mg – MEMANTINE 20 mg; aprobada por Certificado N° 48504 y 52184.

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 IVAX ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada VALPEX DUO / DONEPEZILO - MEMANTINE, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / DONEPEZILO 5 mg – MEMANTINE 20 mg y DONEPEZILO 10 mg – MEMANTINE 20 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-75667641-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-75667786-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52184 y en el Certificado N° 48504, cuando los mismos se presenten acompañados 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.

Expediente N° 1-0047-0000-002697-18-9

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.03.16 18:09:03 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.03.16 18:09:05 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO****VALPEX Duo****DONEPEZILO Comprimidos Recubiertos 5 mg  
MEMANTINE Comprimidos Recubiertos 20 mg****DONEPEZILO Comprimidos Recubiertos 10 mg  
MEMANTINE Comprimidos Recubiertos 20 mg**

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**FORMULA:**

Cada comprimido recubierto de Donepezilo contiene:

**Donepezilo 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.**Donepezilo 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  
DonepeziloCada comprimido recubierto de **Memantine** contiene:

Memantine Clorhidrato 20,000 mg. Excipientes: lactosa DT anhidra, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, croscarmellosa sódica, estearato de magnesio, Opadry II white 85F 28751, laca rojo punzo 4R al 30% c.s.

**ACCION TERAPEUTICA:**

Antidemencial.

Donepezilo: Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa (nootropo).

Memantine: Nootrópico antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) a nivel del sistema nervioso central (SNC).

**INDICACIONES:**

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer grado moderado a severo. En pacientes con tratamiento ya establecido a base de la monoterapia con Donepezilo o Memantine y se pretenda asociarlas.

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 ó NINDS-ADRDA).



IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES:**Donepezilo

El Clorhidrato de Donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa predominante en el cerebro. El clorhidrato de Donepezilo inhibe dicha enzima con una potencia más de 1000 veces mayor que la 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 a las 3 a 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, de los cuales no todos 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-O desmetilo (11%), cis-N-óxido de Donepezilo (9%), Donepezilo 5-O-demetilado (7%) y el conjugado glucurónico de Donepezilo 5-O-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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado

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.

*Poblaciones especiales:*

**Edad:** las concentraciones plasmáticas medias 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.

Memantine

Existe evidencia de que la disfunción de la neurotransmisión glutamatérgica, principalmente mediada por los receptores NMDA, contribuye a la expresión de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer como a la progresión de la misma. Memantine es un antagonista no competitivo de baja a moderada afinidad, de los receptores NMDA. Se une de forma preferencial al receptor NMDA operado por canales catiónicos. Modula los efectos de los niveles tónicos de glutamato patológicamente elevados que pueden ocasionar disfunción neuronal. Memantine muestra también un efecto antagonista de los receptores serotoninérgicos 5HT3 con una potencia semejante a la que ejerce sobre los receptores NMDA, y bloquea los receptores para acetilcolina con una potencia 6 a 10 veces menor que la que presenta para los receptores NMDA. Estudios in vitro han mostrado que Memantine no afecta la inhibición irreversible de la acetilcolinesterasa por Donepezilo, galantamina y tacrina. Memantine presenta una baja o insignificante afinidad por los receptores GABA, benzodiazepínicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, así como también por los canales voltaje dependiente para el calcio, sodio o potasio. No hay evidencia clínica de que Memantine prevenga o retrase el proceso neurodegenerativo de la enfermedad de Alzheimer.

*Farmacocinética:*

**Absorción:** La absorción de memantine es completa tras la administración oral y no se ve afectada por los alimentos. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan a las 3 a 8 horas de la administración oral.

**Distribución:** Una dosis diaria de 20 mg produce concentraciones plasmáticas en estado estacionario que se encuentran entre 70 y 150 ng/ml pero con importantes variaciones interindividuales. Cuando se administraron dosis diarias de 5 a 30 mg, el índice promedio de concentración de líquido ceforraquídeo (LCR) / suero fue de 0,52. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 l/kg. Se une aproximadamente en un 45% a proteínas plasmáticas.

**Metabolismo:** alrededor del 80% de Memantine circula inalterado, como droga intacta. Los principales metabolitos en humanos son el N-3,5-dimetilgludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi—memantine y 1-nitroso- 3,5-dimetil-adamantane. Ninguno posee actividad farmacológica de inhibición del NMDA. No se metaboliza por enzimas de la familia del citocromo P450. En un estudio con <sup>14</sup>C-Memantine administrado vía oral, aproximadamente un 84% de la dosis se recuperó dentro de los 20 días, excretándose más del 99% por vía renal. **Eliminación:** se elimina con una vida media

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado

de 60 a 100 horas. En individuos sanos con función renal normal, el clearance total asciende a 170 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y la secreción tubular contribuye en parte al clearance total renal. El Memantine también puede ser reabsorbido en los túbulos, a través de proteínas transportadoras de cationes. El índice de eliminación renal de Memantine en orina alcalina puede reducirse entre 7 y 9 veces. La alcalinización de la orina se puede producir por cambios drásticos en la dieta, por ejemplo por el paso a una dieta vegetariana, o por una ingesta masiva de agentes alcalinizantes gástricos. Su excreción sigue una cinética lineal dentro de un rango de dosis de 10 a 40 mg.

Relación farmacocinética/farmacodinámica: A una dosis de Memantine de 20 mg al día, los niveles en LCR concuerdan con el valor  $k_i$  ( $k_i$ = constante de inhibición) de Memantine, que es de 0,5  $\mu$ mol en la corteza frontal humana.

## POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

### Modo de Administración:

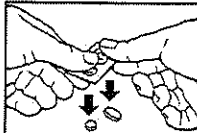
La dosis diaria de Valpex Duo está compuesta por un comprimido recubierto, color rosado de Memantine (forma oblonga) y un comprimido recubierto circular, de Donepezilo 5 mg (color blanco) o de Donepezilo 10 mg (color amarillo ocre) que deben administrarse en forma conjunta, por la noche.

1 – Corte el blister de aluminio por la línea troquelada.

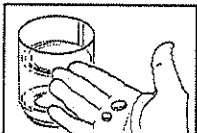
Cada sector contiene la dosis diaria de Valpex Duo.



2 – Presione sobre las burbujas para liberar los comprimidos.



3 – Ingiera el comprimido de Memantine (forma oblonga, rosado) y el de Donepezilo (circular color blanco o amarillo ocre) en una única toma.



Debido a que el incremento de la dosis de ambos principios activos es gradual, los pacientes deben estar estabilizados en su dosis terapéutica para empezar a recibir este medicamento.

Pacientes estabilizados en 5 mg por día de Donepezilo: un comprimido recubierto de Donepezilo 5 mg y un comprimido recubierto de Memantine 20 mg por la noche.

Pacientes estabilizados en 10 mg por día de Donepezilo: un comprimido recubierto de Donepezilo 10 mg y un comprimido recubierto de Memantine 20 mg por la noche.

**La dosis de inicio de memantine es de 5 mg. La dosis óptima de Memantine es de 20 mg por día, que debe alcanzarse a la cuarta semana**

No se han realizado estudios con dosis superiores a 10 mg diarios de Donepezilo.

No se dispone de evidencias que señalen que se hayan producido efectos rebote con la discontinuación brusca del tratamiento.

Se sugiere que el tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia en

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado

el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los comprimidos pueden tomarse con o sin los alimentos.

*Insuficiencia renal:* En pacientes con disfunción renal leve (clearance de creatinina de 50-80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-49 ml/min), la dosis de Memantine debe ser de 10 mg al día. Si se tolera bien después de al menos 7 días de tratamiento, la dosis puede aumentarse hasta 20 mg/día de acuerdo con el esquema de titulación estándar. En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 5-29 ml/min), la dosis máxima recomendada es de 10 mg/día por lo que se sugiere utilizar comprimidos recubiertos de 10 mg de Memantine. *Insuficiencia hepática:* En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no es necesario ajustar la dosis. No se dispone de datos en pacientes con enfermedad hepática grave, por lo cual no se recomienda la administración de Memantine en estos pacientes.

*Niños y Adolescentes:* No se recomienda el uso en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia en esta población.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

##### Donepezilo

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. Embarazo y lactancia. Menores de 18 años.

##### Memantine

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la formulación. Estados confusionales graves, alteración severa de la función renal o hepática.

**Embarazo y lactancia:** no debe utilizarse durante el embarazo o el período de lactancia.

#### **ADVERTENCIAS:**

##### Donepezilo

*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 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.

*Afecciones gastrointestinales:* Los inhibidores de la colinesterasa pueden incrementar la secreción del ácido gástrico debido a su 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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado

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. 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.

*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.

#### Memantine

No se recomienda realizar tratamiento con Memantine en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina menor a  $9\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) ya que no existe información disponible al respecto.

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia. Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano ya que al interactuar con el mismo receptor que el Memantine las reacciones adversas pueden incrementarse en frecuencia y/o intensidad. Los factores que incrementen el pH urinario requieren un seguimiento riguroso del paciente por parte del médico. Algunos de estos factores incluyen cambios drásticos en la dieta (de carnívora a vegetariana) o una ingesta masiva de agentes gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH de la orina puede elevarse en estados de acidosis tubular renal (ATR) e infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

Debido a que en la mayoría de los ensayos clínicos, los pacientes con historia de infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva (clase III-IV de NYHA) e hipertensión no controlada fueron excluidos, no se dispone de datos completos sobre la seguridad y la eficacia del Memantine en estos pacientes. En caso de ser utilizados, se debe supervisar atentamente a los pacientes que posean estas características.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado



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:**

*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>).

*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.

**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.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado

**Capacidad de conducción y uso de máquinas:** La enfermedad de Alzheimer de moderada a grave por si misma afecta la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Por otro lado el Memantine genera una influencia leve a moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen las precauciones adecuadas y eviten el uso de maquinarias y la conducción.

**Embarazo:** No existe experiencia suficiente sobre el uso de Memantine durante el embarazo. Las pruebas con animales no mostraron efectos embriotóxicos o teratogénicos. Si bien no es frecuente que las mujeres con Alzheimer se embaracen, debido a la ausencia de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas se desaconseja el uso de memantine en esta condición.

**Lactancia:** Es probable que la sustancia pase a la leche materna. Las mujeres que toman Memantine deben suspender la lactancia materna.

**Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad**

Estudios experimentales en ratones y ratas no mostraron evidencias de carcinogénesis y los estudios experimentales tampoco demostraron que el Memantine posea algún potencial genotóxico. Los estudios en ratas no han demostrado que el Memantine produzca impedimento alguno en la fertilidad o alguna alteración en el desempeño reproductivo.

**Uso pediátrico**

No hay estudios adecuados y controlados que documenten la seguridad y la eficacia de memantine en niños.

**Dependencia Física y Psicológica**

No produjo evidencia alguna de conducta de dependencia o síntomas de privación discontinua, su uso en 2.504 pacientes que participaron en estudios clínicos con dosis terapéuticas. Los antecedentes posteriores a la comercialización no proporcionaron evidencias de abuso o dependencia.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Donepezilo

*Enfermedad de Alzheimer leve a moderada*

*Reacciones adversas que conducen a la discontinuación del medicamento*

Las tasas de discontinuación por reacciones adversas, en estudios clínicos controlados llevados a cabo con 5 mg diarios de Donepezilo, fueron comparables a las del grupo placebo y del orden del 5%. El porcentaje de discontinuación en pacientes que recibieron siete días de tratamiento con 5 mg diarios para luego continuar con 10 mg diarios, fue de un 13%.

En la Tabla 1 se pueden observar las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento, definidas como las reacciones adversas que se produjeron en por lo menos el 2% de los pacientes y que representan una incidencia dos veces superior a la observada en los pacientes tratados con placebo.

**Tabla 1. Reacciones adversas registradas con mayor frecuencia que condujeron a la discontinuación del tratamiento en estudios clínicos controlados. (Por grupo de dosificación)**

Grupo de dosificación	Placebo	5 mg/día Donepezilo	10 mg/día Donepezilo
Pacientes seleccionados al azar	355	350	315

IVAX ARGENTINA S.A.  
 ROSANA COLOMBO  
 FARMACÉUTICA  
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
 JORGE GRANDOSO  
 Apoderado

Reacción adversa	Porcentaje de discontinuación		
	Náuseas	1%	1%
Diarrea	0%	< 1%	3%
Vómitos	<1%	< 1%	2%

*Eventos adversos más frecuentes asociados al uso de Donepezilo*

Los eventos adversos más comunes, conocidos como aquellos que ocurren al menos en un 5% de los pacientes que reciben 10mg/día de Donepezilo y al menos dos veces más frecuentes que la tasa con placebo, son en su mayoría por el efecto colinomimético del Donepezilo. Los eventos incluyen náuseas, diarrea, insomnio, vómitos, calambres musculares, fatiga y anorexia. Estos eventos fueron generalmente de intensidad leve y transitorios, resueltos durante el tratamiento sin necesidad de modificar la dosis.

Existe evidencia que sugiere que la frecuencia de estos eventos adversos comunes puede verse afectada por la dosificación. En un ensayo clínico abierto se les administró a los pacientes Donepezilo de forma gradual, hasta alcanzar los 10mg/día a las 6 semanas. Las tasas de eventos adversos fueron menores que en aquellos pacientes que alcanzaron la dosis de 10mg/día en una semana. La tasa fue comparable a las presentadas por pacientes que recibieron dosis de 5mg/día.

Ver Tabla 2 para comparación de los eventos adversos más comunes tras un tratamiento a lo largo de una y seis semanas

**Tabla 2. Comparación de los índices de reacciones adversas en pacientes cuya adaptación al tratamiento con 10 mg diarios se efectuó a lo largo de una y seis semanas**

Reacción adversa	Período de adaptación a la dosis		Una semana de adaptación	Seis semanas de adaptación
	Placebo (n=315)	5 mg/día (n=311)	10 mg/día (n=315)	10 mg/día (n=269)
Náuseas	6%	5%	19%	6%
Diarrea	5%	8%	15%	9%
Insomnio	6%	6%	14%	8%
Fatiga	3%	4%	8%	3%
Vómitos	3%	3%	8%	5%
Calambres	2%	6%	8%	3%
Anorexia	2%	3%	7%	3%

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado

*Reacciones adversas registradas en los estudios clínicos controlados:* Las reacciones adversas citadas reflejan la experiencia obtenida en estudios clínicos estrictamente controlados en un grupo de pacientes especialmente seleccionados. Estos índices de frecuencia no corresponden a los registrados en la clínica médica o en otros estudios clínicos, ya que las condiciones de uso, la conducta registrada y el tipo de pacientes tratados pueden diferir. En la Tabla 3 se enumeran los signos y síntomas emergentes del tratamiento, registrados en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron Donepezilo en estudios clínicos controlados contra placebo y cuyo índice de frecuencia fue superior al de los pacientes asignados a los grupos con placebo. En términos generales las reacciones adversas se produjeron con mayor frecuencia en las mujeres y a medida que avanzaba la edad de los pacientes.

<b>Tabla 3. Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos controlados, en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron Donepezilo y con mayor frecuencia que los pacientes que recibían placebo.</b>		
<b>Sistema corporal/Reacción adversa</b>	<b>Placebo (n=355)</b>	<b>Donepezilo (n=747)</b>
<b>Porcentaje de pacientes que presentó alguna reacción adversa</b>	<b>72</b>	<b>74</b>
<b>Generales</b>		
Cefalea	9	10
Dolor, varios sitios	8	9
Accidente	6	7
Fatiga	3	5
<b>Sistema cardiovascular</b>		
Síncope	1	2
<b>Sistema digestivo</b>		
Náuseas	6	11
Diarrea	5	10

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ROSANA COLOMBO  
 FARMACÉUTICA  
 Directora Técnica

  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 JORGE GRANDOSO  
 Apoderado

Vómitos	3	5
Anorexia	2	4
<b>Sistema hemático y linfático</b>		
Equimosis	3	4
<b>Metabólico y nutricional</b>		
Pérdida de peso	1	3
<b>Sistema osteomuscular</b>		
Calambres musculares	2	6
Artritis	1	2
<b>Sistema nervioso</b>		
Insomnio	6	9
Mareos	6	8
Depresión	<1	3
Sueños anormales	0	3
Somnolencia	<1	2
<b>Sistema urogenital</b>		
Micción frecuente	1	2

*Otras reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos*

La duración de los ensayos clínicos con Donepezilo fue de al menos 3 meses y en varios de ellos los pacientes fueron tratados por al menos 6 meses. Las dosis utilizadas fueron de 5 y 10 mg/día y los ensayos con la dosis más alta tuvieron una duración de 3, 6 o 12 meses.

Los síntomas que surgieron del tratamiento fueron registrados como eventos adversos por los investigadores clínicos, utilizando terminología de su elección. Para poder brindar una estimación general de la proporción de sujetos que experimentaron tipos de eventos similares, los mismos se agruparon en un número menor de categorías estandarizadas. Se incluyeron todos los eventos adversos que ocurrieron al menos 2 veces, con excepción de aquellos que ya se encuentran en la Tabla 2 ó 3, que sean demasiado generales como para resultar informativos o que probablemente no se deban a la droga. Las reacciones adversas fueron clasificadas por sistema y se detallaron utilizando las siguientes definiciones: Reacciones adversas frecuentes (las que se observaron en por lo menos el 1% de los pacientes) y reacciones adversas infrecuentes (las que se observaron entre el 1 y el 0,1% de los pacientes). Estas reacciones adversas no necesariamente se encontraban relacionadas con el

IVAX ARGENTINA S.A.  
 ROSANA COLOMBO  
 FARMACÉUTICA  
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
 JORGE GRANDOSO  
 Apoderado

tratamiento con Donepezilo y, en la mayoría de los casos, se observaron con una frecuencia similar a la observada en los pacientes tratados con placebo en los estudios controlados.

*Generales: Frecuentes:* Influenza, precordialgia, odontalgia; *infrecuentes:* Fiebre, edema facial, edema periorbitario, hernia hiatal, abscesos, celulitis, escalofríos, frialdad generalizada, embotamiento, disminución de la atención.

*Sistema cardiovascular: Frecuentes:* Hipertensión, vasodilatación, fibrilación auricular, sofocos, hipotensión; *infrecuentes:* Angina de pecho, hipotensión postural, infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular (de primer grado), insuficiencia cardíaca congestiva, arteritis, bradicardia, enfermedad vascular periférica, taquicardia supraventricular, trombosis de las venas profundas.

*Aparato digestivo: Frecuentes:* Incontinencia, sangrado gastrointestinal, inflamación, epigastralgia; *infrecuentes:* Eructos, gingivitis, apetito aumentado, flatulencia, abscesos periodontales, colelitiasis, diverticulitis, sialorrea, boca seca, gastritis, colon irritable, edema de lengua, malestar epigástrico, gastroenteritis, aumento de los niveles de transaminasas, hemorroides, íleo, ictericia, melena, polidipsia, úlcera duodenal, úlcera estomacal.

*Sistema endocrino: Infrecuentes:* Diabetes mellitus, bocio.

*Sistema hemolinfático: Infrecuentes:* Anemia, trombocitemia, trombocitopenia, eosinofilia, eritrocitopenia.

*Trastornos metabólicos y nutricionales: Frecuentes:* Deshidratación; *infrecuentes:* Gota, hipocalemia, aumento de CPK, hiperglucemia, aumento de peso, aumento de LDH.

*Aparato musculoesquelético: Frecuentes:* Fracturas óseas; *infrecuentes:* Debilidad muscular, fasciculación de los músculos de la cara

*Sistema nervioso: Frecuentes:* Ideas delirantes, temblores, irritabilidad, parestesias, tendencia a la agresión, vértigo, ataxia, aumento de la libido, inquietud, llanto anormal, nerviosismo, afasia; *infrecuentes:* ACV, hemorragia intracraneana, AIT, inestabilidad emocional, neuralgias, frialdad localizada, espasmos musculares, disforia, anomalía en la marcha, hipertonia, hipocinesia, neurodermatitis, entumecimiento localizado, paranoia, disartria, aumento de la hostilidad, disminución de la libido, melancolía, retraimiento emocional, nistagmo.

*Aparato respiratorio: Frecuentes:* Disnea, dolor de garganta, bronquitis; *infrecuentes:* Epistaxis, alteración en la secreción nasal, neumonía, hiperventilación, congestión pulmonar, sibilancias, hipoxia, faringitis, pleuresía, colapso pulmonar, apnea durante el sueño, ronquidos.

*Piel y anexos: Frecuentes:* Prurito, diaforesis, urticaria; *infrecuentes:* Dermatitis, eritema, decoloración de la piel, hiperqueratosis, alopecia, dermatitis fungosa, herpes zoster, hirsutismo, estrías, sudores nocturnos, úlceras en la piel.

*Sentidos especiales: Frecuentes:* Cataratas, irritación de los ojos, visión borrosa; *infrecuentes:* Xerostomía, glaucoma, otalgia, tinnitus, blefaritis, hipoacusia, hemorragia retiniana, otitis externa y media, disgeusia, hemorragia conjuntival, vértigo al movimiento, manchas oculares.

*Aparato genitourinario: Frecuentes:* Incontinencia urinaria, nicturia; *infrecuentes:* Disuria, hematuria, urgencia miccional, metrorragia, cistitis, enuresis, hipertrofia prostática, pielonefritis, obstrucción urinaria, fibroadenosis mamaria, enfermedad fibroquística de las mamas, mastitis, piuria, insuficiencia renal, vaginitis.

*Enfermedad de Alzheimer severa*

*Reacciones adversas que conducen a la discontinuación*

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado

Los porcentajes de discontinuación por reacciones adversas, en estudios clínicos controlados fueron del 12% en comparación con el 7% en los grupos tratados con placebo.

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento, definidas como las reacciones adversas que se produjeron en por lo menos el 2% de los pacientes y que representan una incidencia dos veces superior a la observada en los pacientes tratados con placebo fueron anorexia (2% vs. 1% con placebo), náuseas (2% vs. <1% con placebo), diarrea (2% vs. 0% con placebo) e infecciones urinarias (2% vs. 1% con placebo).

*Eventos adversos más frecuentes asociados al uso de Donepezilo*

Los eventos adversos más comunes, conocidos como aquellos que ocurren al menos en un 5% de los pacientes que reciben 10 mg/día de Donepezilo y al menos dos veces más frecuentes que la tasa con placebo, son en su mayoría por el efecto colinomimético del Donepezilo. Los eventos incluyen diarrea, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis. Estos eventos fueron generalmente de intensidad leve y transitorios, resueltos durante el tratamiento sin necesidad de modificar la dosis.

*Otras reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos*

En la Tabla 4 se enumeran los signos y síntomas emergentes del tratamiento, registrados en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron Donepezilo en estudios clínicos controlados contra placebo y cuyo índice de frecuencia fue superior al de los pacientes asignados a los grupos con placebo.

**Tabla 4. Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos controlados sobre Alzheimer severo, en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron Donepezilo y con mayor frecuencia que los pacientes que recibían placebo.**

Sistema corporal/Reacción adversa	Placebo (n=392)	Donepezilo (n=501)
Porcentaje de pacientes que presentó alguna reacción adversa	73	81
<b>Generales</b>		
Accidentes	12	13
Infecciones	9	11
Cefalea	3	4
Dolor	2	3
Dolor de espalda	2	3
Fiebre	1	2
Dolor de pecho	<1	2

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado

<b>Sistema cardiovascular</b>		
Hipertensión	2	3
Hemorragia	1	2
Síncope	1	2
<b>Sistema digestivo</b>		
Náuseas	2	6
Diarrea	4	10
Vómitos	4	8
Anorexia	4	8
<b>Sistema hemático y linfático</b>		
Equimosis	2	5
<b>Metabólico y nutricional</b>		
Aumento de creatina fosfoquinasa	1	3
Deshidratación	1	2
Hiperlipidemia	<1	2
<b>Sistema nervioso</b>		
Insomnio	4	5
Hostilidad	2	3
Nervios	2	3
Alucinaciones	1	3
Somnolencia	1	2
Mareos	1	2
Depresión	1	2
Confusión	1	2
Labilidad afectiva	1	2
Trastorno de personalidad	1	2

IVAX ARGENTINA S.A.  
 ROSANA COLOMBO  
 FARMACÉUTICA  
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
 JORGE GRANDOSO  
 Apoderado



<b>Piel y anexos</b>		
Eczema	2	3
<b>Sistema urogenital</b>		
Incontinencia urinaria	1	2

*Otras reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos*

Se incluyen todos los eventos adversos que ocurrieron al menos 2 veces, con excepción de aquellos que ya se encuentran en la Tabla 4, que sean demasiado generales como para resultar informativos o que probablemente no se deban a la droga. Las reacciones adversas fueron clasificadas por sistema y se detallaron utilizando las siguientes definiciones: Reacciones adversas frecuentes (las que se observaron en por lo menos el 1% de los pacientes) y reacciones adversas infrecuentes (las que se observaron entre el 1 y el 0,1% de los pacientes). Estas reacciones adversas no necesariamente se encuentran relacionadas con el tratamiento con Donepezilo y, en la mayoría de los casos, se observaron con una frecuencia similar a la observada en aquellos pacientes tratados con placebo en los estudios controlados.

*Generales: Frecuentes:* dolor abdominal, astenia, infecciones micóticas, gripe; *infrecuentes:* reacción alérgica, celulitis, fatiga, sepsis, edema, hernia.

*Sistema cardiovascular: Frecuentes:* Hipotensión, bradicardia, ECG anormal, insuficiencia cardiaca; *infrecuentes:* infarto de miocardio, angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, trastorno vascular periférico extrasístole supraventricular, extrasístole ventricular, cardiomegalia.

*Aparato digestivo: Frecuentes:* constipación, gastroenteritis, incontinencia fecal, dispepsia; *infrecuentes:* aumento de las gamma-glutamyl transpeptidasa, gastritis, disfagia, periodontitis, ulcera estomacal, abscesos periodontales, flatulencia, resultados anormales de la función hepática, eructación, esofaguitos, hemorragia rectal.

*Sistema endocrino: Infrecuentes:* Diabetes mellitus.

*Sistema hemolinfático: Frecuentes:* Anemia; *Infrecuentes:* leucocitosis.

*Trastornos metabólicos y nutricionales: Frecuentes:* pérdida de peso, edema periférico, edema, aumento de LDH, aumento de fosfatasa alcalina; *infrecuentes:* hipercolesterolemia, hipokalemia, hipoglicemia, aumento de peso, bilirrubinemia, aumento de nitrógeno ureico en la sangre, deficiencia de vitamina B12, anemia, caquexia, aumento de creatinina, gota, hiponatremia, deficiencia de hierro, aumento de ALT, aumento de AST.

*Aparato musculoesquelético: Frecuentes:* artritis; *infrecuentes:* artrosis, fractura ósea, artralgia, calambres en miembros inferiores, osteoporosis, mialgia, rabdomiólisis\*.

*Sistema nervioso: Frecuentes:* Agitación, ansiedad, temblor, convulsión, inquietud, paso inestable; *infrecuentes:* apatía, vértigo, ilusiones, sueños anormales, accidente cerebrovasculares, aumento de salivación, ataxia, euforia, vasodilatación, hemorragia cerebral, infarto cerebral, isquemia cerebral, demencia, síndrome extrapiramidal, convulsión tónico-clónica, hemiplejía, hipertensión, hipoquinesia, síndrome neuroléptico maligno.

*Aparato respiratorio: Frecuentes:* faringitis, neumonía, aumento de tos, bronquitis; *infrecuentes:* disnea, rinitis, asma.

IVAX ARGENTINA S.A.  
 ROSANA COLOMBO  
 FARMACÉUTICA  
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
 JORGE GRANDOSO  
 Apoderado

*Piel y anexos:* *Frecuentes:* sarpullido, prurito, úlceras en la piel; *infrecuentes:* psoriasis, decoloración de la piel, herpes zoster, piel seca, sudoración, urticaria, sarpullido vesiculobuloso.

*Sentidos especiales:* *Infrecuentes:* conjuntivitis, glaucoma, visión anormal, dolor de oído, trastornos del lagrimal.

*Aparato genitourinario:* *Frecuentes:* infecciones urinarias, cistitis, hematuria, glicosuria; *infrecuentes:* vaginitis, disuria, frecuencia al orinar, albuminuria.

#### *Reportes post-marketing*

A continuación se mencionarán los reportes voluntarios de eventos adversos temporalmente asociados al Donepezilo, que se recibieron después de la introducción de la droga al mercado y que resulta información insuficiente para determinar una relación causal con la droga: dolor abdominal, agitación, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardiaco (todos los tipos), anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, pancreatitis y sarpullido.

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

#### Memantine

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia leve a severa en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con Memantine y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con Memantine no difirió de la de aquellas tratadas con placebo. Las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderados en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de Memantine, respecto del grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), dolor de cabeza (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) hipertensión (4,1% frente a 2,8%).

Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla proceden de los ensayos clínicos realizados con Memantine y la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Alteración de la marcha
	Muy raras	Convulsiones
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
	Poco frecuentes	Vómitos
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis (se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización)
Infecciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos vasculares	Frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Trombosis venosa (tromboembolismo)
Trastornos generales	Frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Fatiga
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Somnolencia
	Poco frecuentes	Confusión, alucinaciones
	Frecuencia no conocida	Reacciones psicóticas (se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización)

La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En experiencia post-comercialización, se ha notificado la aparición de estos acontecimientos en pacientes tratados con memantine.

*Seguridad en estudios preclínicos:*

En estudios a corto plazo en ratas, Memantine, al igual que otros antagonistas del NMDA, indujo vacuolización neuronal y necrosis (lesiones de Olney) únicamente tras dosis que producían picos muy altos de concentraciones séricas. La ataxia y otros signos preclínicos precedieron a la vacuolización y a la necrosis. Como estos efectos no se observaron en roedores ni en no roedores en estudios a largo plazo, se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Se observaron cambios oculares en estudios de toxicidad de dosis repetidas en roedores y perros, pero no en monos. Los exámenes específicos oftalmológicos realizados en estudios clínicos con Memantine no revelaron cambios oculares. En roedores se observó fosfolipidosis en macrófagos pulmonares producido por la acumulación de Memantine en lisosomas. Este efecto se ha observado en otros principios activos con propiedades anfifílicas catiónicas. Existe una posible relación entre esta acumulación y la vacuolización observada en los pulmones. Este efecto se observó solamente en roedores a dosis altas. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. No se observó genotoxicidad en los ensayos estándar realizados con memantine. No hubo evidencias de carcinogenicidad en los estudios en ratones y ratas hasta su muerte. Memantine no resultó teratogénica ni en ratas ni en conejos, incluso a dosis tóxicas para la madre y no se observó ningún efecto adverso de Memantine sobre fertilidad. En ratas, se observó una reducción del crecimiento fetal a niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición humana.

*Efectos adversos en estudios clínicos controlados*

La tabla siguiente muestra los síntomas y signos reportados en al menos un 2% de los pacientes que participaron en estudios clínicos controlados con placebo y para los cuales la tasa de efectos adversos fue mayor con Memantine que con placebo. No se

IVAX ARGENTINA S.A.  
 ROSANA COLOMBO  
 FARMACÉUTICA  
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
 JORGE GRANDOSO  
 Apoderado

observaron efectos adversos con una frecuencia de al menos 5% y una incidencia del doble que la del placebo.

Sistema	Efecto adverso	Placebo % de pacientes	Memantine % de pacientes
Cuerpo como un todo	Fatiga	1	2
	Dolor	1	3
Cardiovascular	Hipertensión	2	4
SNC y periférico	Vértigo	5	7
	Cefalea	3	6
Gastrointestinal	Constipación	3	5
	Vómitos	2	3
Musculoesquelético	Dolor dorsal	2	3
Psiquiátrico	Confusión	5	6
	Somnolencia	2	3
	Alucinaciones	2	3
Respiratorio	Tos	3	4
	Disnea	1	2

Otros efectos adversos que se presentaron con una incidencia de al menos 2% en los pacientes tratados con Memantine pero con una frecuencia mayor o igual que el placebo fueron: agitación, caída, autoagresión, incontinencia urinaria, diarrea, bronquitis, insomnio, infección urinaria, síntomas gripales, marcha anormal, depresión, infección respiratoria alta, ansiedad, edema periférico, náusea, anorexia y artralgia.

El perfil y la tasa de incidencia de efectos adversos en la sub-población de pacientes con Alzheimer moderado a severo no fue diferente que la descrita en la tabla para la población con demencia en general incluida en los estudios.

*Signos vitales, parámetros de laboratorio, electrocardiograma*

En estudios clínicos comparativos entre Memantine y placebo, no se observaron modificaciones clínicamente significativas entre ambos grupos en lo referente a signos vitales, hematología, química sérica y urinaria, así como en el trazado electrocardiográfico.

*Otros Efectos Adversos Observados durante los Estudios Clínicos*

A continuación se describen los efectos adversos observados en los ensayos clínicos con Memantine, incluyendo todos los efectos adversos que ocurrieron en un mínimo de dos pacientes, excepto aquellos descritos en la tabla precedente y los síntomas menores o efectos improbablemente causados por la droga. Los efectos fueron clasificados por sistema corporal e incluidos en una lista recurriendo a las siguientes definiciones: efectos adversos frecuentes - los que ocurren en por lo menos 1/100 pacientes; efectos adversos infrecuentes los que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes. Estos efectos adversos no necesariamente se relacionan con el tratamiento con Memantine y en la mayoría de los casos se observaron con similar frecuencia en los pacientes tratados con placebo en los estudios controlados.

Cuerpo como un todo: Frecuentes: síncope. Infrecuentes: hipotermia, reacción alérgica.

Sistema Cardiovascular: Frecuentes: insuficiencia cardíaca. Infrecuentes: angina pectoris, bradicardia, infarto del miocardio, tromboflebitis, fibrilación auricular, hipotensión, paro cardíaco, hipotensión postural, embolismo pulmonar, edema pulmonar.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado

Sistema Nervioso Central y Periférico: Frecuentes: ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, vértigo, ataxia, hipokinesia. Infrecuentes: parestesia, convulsiones, trastorno extrapiramidal, hipertonia, temblor, afasia, hipoestesia, coordinación anormal, hemiplejía, hiperkinesia, contracciones musculares involuntarias, estupor, hemorragia cerebral, neuralgia, ptosis, neuropatía.

Sistema Gastrointestinal: Infrecuentes: gastroenteritis, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, melena, ulceración esofágica.

Trastornos Hematológicos y Linfáticos: Frecuente: anemia. Infrecuente: leucopenia.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Frecuentes: incremento de la fosfatasa alcalina, disminución del peso. Infrecuentes: deshidratación, hiponatremia, agravación de diabetes mellitus.

Trastornos Psiquiátricos. Frecuente: reacción agresiva. Infrecuentes: decepción, trastornos de la personalidad, labilidad emocional, nerviosismo, trastornos del sueño, incremento de la libido, psicosis, amnesia, apatía, reacción paranoica, pensamiento anormal, llanto anormal, incremento del apetito, paroniria, delirio, despersonalización, neurosis, intentos de suicidio.

Sistema Respiratorio: Frecuente: neumonía. Infrecuentes: apnea, asma, hemoptisis.

Piel y Faneras: Frecuente: Erupción cutánea. Infrecuente: ulceración cutánea, prurito, celulitis, eccema, dermatitis, erupción eritematosa, alopecia, urticaria.

Sentidos Especiales: Frecuentes: cataratas, conjuntivitis. Infrecuentes: degeneración de la mácula lútea, disminución de la agudeza visual, disminución del sentido auditivo, tinnitus, blefaritis, visión borrosa, opacidad córnea, glaucoma, hemorragia ocular, dolor en los ojos, hemorragia retinal, xeroftalmia, lagrimación anormal, desprendimiento de retina.

Sistema Urogenital: Frecuente: incontinencia urinaria. Infrecuentes: disuria, hematuria, retención urinaria.

### **SOBREDOSIFICACION:**

#### **Donepezilo**

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.

#### **Memantine**

La experiencia en casos de sobredosis es limitada. Dosis elevadas de 200 mg y 105 mg/día durante tres días han resultado asintomáticas en algunos casos y en otros se

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
A poderado

han presentado con síntomas como cansancio, debilidad y/o diarrea. En casos de sobredosis con dosis desconocidas se presentaron síntomas en el sistema nervioso central (confusión, adormecimiento, somnolencia, vértigo, agitación, agresividad, alucinaciones y trastornos en la marcha) y en el sistema gastrointestinal (vómitos y diarrea). Una sobredosis extrema de 2000 mg resultó en efectos del sistema nervioso central (coma por 10 días, luego diplopía) pero el paciente sobrevivió a dicha sobreingesta y recibió tratamiento sintomático y plasmaféresis, recuperándose sin secuelas permanentes. Otro paciente que presentó una sobredosis grave con 400 mg de Memantine también se recuperó y sobrevivió luego de presentar síntomas del sistema nervioso central como inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, somnolencia, disminución del umbral convulsivo, estupor e inconciencia.

Tratamiento: En caso de sobredosis, el tratamiento es sintomático y de sostén de las funciones respiratoria y cardiovascular. No se cuenta con antidotos específicos. La eliminación de Memantine puede incrementarse mediante la acidificación de la orina. La emesis y/o el carbón activado y/o la catarsis osmótica pueden estar indicados en pacientes asistidos dentro de las 4 horas de la ingesta y con síntomas después de una sobredosis. Deberá inducirse el vómito, tomando las precauciones adecuadas para evitar la aspiración del mismo, especialmente en el caso de niños. No debe inducirse el vómito en pacientes con alteraciones de la conciencia o en niños menores de un año.

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

#### **MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

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

#### **PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de Donepezilo 5 mg + 30 comprimidos recubiertos de Memantine 20 mg; y

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de Donepezilo 10 mg + 30 comprimidos recubiertos de Memantine 20 mg

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nros. 48.504 y 52.184

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

[Logo]

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

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

**Número:**

**Referencia:** PROSP VALPEX Duo 1-47-2697-18-9

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.11.05 16:07:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.11.05 16:07:55 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****VALPEX DUO****DONEPEZILO Comprimidos Recubiertos 5 mg  
MEMANTINE Comprimidos Recubiertos 20 mg****DONEPEZILO Comprimidos Recubiertos 10 mg  
MEMANTINE Comprimidos Recubiertos 20 mg**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**FORMULA:**

Cada comprimido recubierto de Donepezilo contiene:

**Donepezilo 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.**Donepezilo 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  
DonepeziloCada comprimido recubierto de **Memantine** contiene:

Memantine Clorhidrato 20,000 mg. Excipientes: lactosa DT anhidra, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, croscarmellosa sódica, estearato de magnesio, Opadry II white 85F 28751, lactosa rojo punzo 4R al 30% c.s.

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 INFORMESELO A SU MEDICO**Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, **DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.****¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**

Valpex Duo contiene los principios activos Donepezilo y Memantine. Está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer grado moderado a severo. En pacientes con tratamiento ya establecido a base de la monoterapia con Donepezilo o Memantine y se pretenda asociarlas.

**¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR VALPEX DUO Y DURANTE**  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica  
IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado



**EL TRATAMIENTO?**

Se ha informado la aparición de unas reacciones adversas serias muy raras llamadas rabdomiólisis y síndrome neuroléptico maligno asociadas a la administración de Valpex Duo.

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 Valpex Duo y consulte su médico inmediatamente.

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

No debe utilizar este medicamento si:

- Pacientes con alergia conocida al clorhidrato de Donepezilo, memantine u otros componentes de las formulaciones
- Pacientes con antecedentes de alergia a los derivados de la piperidina.
- Donepezilo no debe ser administrado en menores de 18 años.
- Embarazo y lactancia

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

Informe a su médico si usted:

- Cualquier problema del corazón incluyendo problemas en los latidos del corazón (sea irregular, lento o rápido).
- Asma o problemas pulmonares.
- Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia.
- Una convulsión.
- Úlceras estomacales.
- Dificultad para orinar.
- Problemas del hígado o de los riñones.
- Problemas para tragar comprimidos.

**¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?**

Sí, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

**¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?**

Sí, debe informarle, ya que el uso de Endoclar Plus no está recomendado durante la lactancia.

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

**¿Puedo tomar Valpex Duo 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

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado

y suplementos a base de hierbas.

Tomar Valpex con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

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

#### ¿CÓMO DEBO TOMAR VALPEX DUO?

Tome Valpex exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración.

Puede tomar este medicamento con o sin alimentos, en cualquier momento del día.

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

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

Si usted deja de tomar una dosis de Valpex Duo, tómela tan pronto como lo recuerde.

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

Si toma más de la dosis recetada de Valpex Duo, 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 DUO?

Los efectos adversos más severos incluyen:

- Ritmo cardíaco lento o desmayo. Esto ocurre más a menudo en personas con problemas cardíacos. Llame al médico de inmediato si el paciente se desmaya mientras toma la medicación.
- Mayor acidez estomacal. Esto aumenta las posibilidades de úlceras y hemorragias. El riesgo es mayor para los pacientes que tienen úlceras o toman aspirina u otros AINE.
- Empeoramiento de los problemas pulmonares en personas con asma u otro tipo de enfermedad en el pulmón.
- Convulsiones.
- Dificultad para orinar.
- Trastornos musculoesqueléticos: Rabdomiólisis (con frecuencia muy rara, menos de 1 cada 10.000 personas)
- Trastornos del sistema nervioso: Síndrome Neuroléptico Maligno con frecuencia muy rara, menos de 1 cada 10.000 personas)
- 

Llame a su médico de inmediato si tiene:

- Desmayos
- Acidez o dolor de estómago que es nuevo o que no cede.
- Náuseas o vómitos, sangre en el vómito, vómito oscuro.
- Movimientos intestinales o heces oscuras.
- Asma o empeoramiento del asma o problemas en la respiración.
- Convulsiones.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado

- Problemas de micción.

**¿CÓMO DEBO CONSERVAR VALPEX DUO?**

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

**RECORDATORIO**

**“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.”**

**PRESENTACION**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de Donepezilo 5 mg + 30 comprimidos recubiertos de Memantine 20 mg; y  
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de Donepezilo 10 mg + 30 comprimidos recubiertos de Memantine 20 mg

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nros. 48.504 y 52.184

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

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Fecha de última revisión:

[Logo]



IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.  
JORGE GRANDOSO  
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

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

**Número:**

**Referencia:** INF PAC VALPEX Duo 1-47-2697-18-9

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.11.05 16:08:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.11.05 16:08:09 -03:00