



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

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

DISPOSICIÓN N° **6836**

BUENOS AIRES, 20 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016156-12-6 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 para la Especialidad Medicinal denominada VALPEX / DONEPECILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg - 10 mg; aprobada por Certificado N° 48.504.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

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

DISPOSICIÓN N° 6836

Que a fojas 77 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VALPEX / DONEPECILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg - 10 mg, aprobada por Certificado N° 48.504 y Disposición N° 994/00 propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 33 a 53.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 994/00 los prospectos autorizados por las fojas 33 a 39, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



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

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

DISPOSICIÓN N° **6836**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.504 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016156-12-6

DISPOSICIÓN N° **6836**

js

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



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **6836** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.504 y de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VALPEX / DONEPECILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg - 10 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 994/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007470-99-9.-

5,

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 994/00.-	Prospectos de fs. 33 a 53, corresponde desglosar de fs. 33 a 39.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma IVAX ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización

2



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

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

20 NOV 2012

Nº 48.504 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-016156-12-6

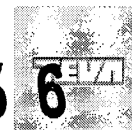
DISPOSICIÓN Nº **6836**

js

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



6836



Group Member

PROYECTO DE PROSPECTO

VALPEX
DONEPECILO

Comprimidos recubiertos 5 y 10 mg.

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Donepecilo clorhidrato	5,0 mg
Almidón de maíz	5,0 mg
Polvo de celulosa*	31,1 mg
Lactosa*	93,3 mg
Estearato de magnesio	1,4 mg
Almidón pregelatinizado	4,2 mg

Cubierta:

Opadry Y-1-18128 A	4,2 mg
--------------------	--------

*Mezcla bajo la marca comercial CELLACTOSE 80.

10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Donepecilo clorhidrato	10,0 mg
Almidón de maíz	10,0 mg
Polvo de celulosa*	62,2 mg
Lactosa*	186,6 mg
Estearato de magnesio	2,8 mg
Almidón pregelatinizado	8,4 mg

Cubierta:

Opadry II 85F28751	8,4 mg
Oxido de hierro amarillo	0,42 mg

*Mezcla bajo la marca comercial CELLACTOSE 80.

ACCION TERAPEUTICA:

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

INDICACIONES:

Tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer. Su eficacia ha sido demostrada en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, así como en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES:


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado



6836

Group Member



El clorhidrato de Donepecilo 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 Donepecilo 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 Donepecilo 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 Donepecilo entre estos límites posológicos.

Farmacocinética:

La administración oral de Donepecilo 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 Donepecilo 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 Donepecilo. El efecto de la aclorhidria sobre la absorción de Donepecilo es desconocido.

Monitoreo terapéutico de la droga: se midieron las concentraciones plasmáticas de Donepecilo y su efecto farmacodinámico en el curso de estudios clínicos. Los datos de aproximadamente 750 pacientes demostraron que las concentraciones de Donepecilo 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%.

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

Donepecilo 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 Donepecilo marcado con C¹⁴, la radioactividad plasmática, expresada como un porcentaje de las dosis administrada, estuvo presente principalmente como clorhidrato de Donepecilo intacto (30%), Donepecilo 6-0 desmetilo (11%), cis-N-óxido de Donepecilo (9%), Donepecilo 5-0-demetilo (7%) y el conjugado glucurónico de Donepecilo 5-0-demetilo (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 Donepecilo 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 Donepecilo in vitro. La tasa de metabolismo del clorhidrato de Donepecilo es lenta y no parece ser saturable. Estos hallazgos guardan correspondencia con la observación que Donepecilo y sus metabolitos no inhiben el metabolismo de la teofilina, la warfarina, la cimetidina o la digoxina en el ser humano. Los estudios demostraron

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado



también que el metabolismo de Donepecilo no es afectado por la administración concurrente de digoxina o cimetidina.

Poblaciones especiales:

Edad: las concentraciones plasmáticas medias de Donepecilo, 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 Donepecilo.

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

Enfermedad hepática: La depuración de Donepecilo 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.

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

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

El clearance de Donepecilo no está afectado por insuficiencia renal.

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

CONTRAINDICACIONES:

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

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

ADVERTENCIAS:

Anestesia: Como inhibidor de la colinesterasa, Donepecilo 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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado



6836



Group Member



sinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular. Se han registrado casos de síncope y convulsiones en asociación con el uso de Donepecilo.

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 Donepecilo 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 Donepecilo 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 Donepecilo, 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 Donepecilo.

Genitourinarios: Aunque no se ha observado en los estudios clínicos con Donepecilo, 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 Donepecilo con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

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

Anestesia: Debido a que el Donepecilo es un inhibidor de la colinesterasa, es probable que aumente la relajación muscular de tipo succinilcolina durante la anestesia.

PRECAUCIONES:

Interacciones farmacológicas:

Efecto de Donepecilo sobre el metabolismo de las drogas: No se han llevado a cabo estudios clínicos in vivo que determinen el efecto de Donepecilo 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 μ M). Dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas del Donepecilo (164nM), la probabilidad de que se produzca interacción es baja. Se desconoce el potencial de inducción enzimática que pueda tener Donepecilo.

Efecto de otras drogas sobre el metabolismo de Donepecilo: El ketokonazol y la quinidina, inhibidores de las isoenzimas CYP 450, 3A4 y 2D6, respectivamente inhiben el metabolismo del Donepecilo in vitro. Los inductores de las isoenzimas CYP3A4 y 2D6 (por ej. fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían incrementar el índice de eliminación de Donepecilo.

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.

Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad: Los estudios de carcinogenicidad con Donepecilo no han sido aún completados. Donepecilo no fue mutagénico en el estudio de la mutación reversa Ames en bacterias. En la prueba de aberraciones

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado



6836



Group Member



cromosómicas en cultivos de células de pulmón de hámster chino (PHC), se observaron algunos efectos clastogénicos. En el modelo del micronúcleo murínico in vivo, Donepecilo no fue clastogénico. Donepecilo 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/m²).

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

Lactancia: Se desconoce si Donepecilo 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 Donepecilo 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, Donepecilo debe ser administrado con precaución en gerontes.

Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinaria

Donepecilo influye leve o moderadamente en la capacidad de manejar y de utilizar maquinaria. Asimismo, Donepecilo 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 Donepecilo 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 Donepecilo, 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.

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.

A continuación se enumeran los signos y síntomas registrados en por lo menos el 2 % de los pacientes que recibieron Donepecilo en estudios clínicos controlados contra placebo, y cuyo índice de frecuencia fue superior al de los pacientes asignados a los grupos con placebos. En términos generales las reacciones adversas se produjeron con mayor frecuencia en las mujeres y a medida que avanzaba la edad de los pacientes.

Generales: cefalea, dolor en varias localizaciones, accidente traumático, fatiga.

Sistema cardiovascular: síncope

Aparato digestivo: Frecuentemente: náuseas. Ocasionalmente: diarrea, vómitos, anorexia.

Sistema hemático y linfático: equimosis.

Sistema metabólico y nutricional: disminución del peso.

Sistema osteomuscular: ocasionalmente: calambres musculares, artritis.

Sistema nervioso: insomnio, mareos, depresión, sueños anormales, somnolencia.

Sistema urogenital: ocasionalmente: micción frecuente.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado



6836

TEVA

Group Member



En los estudios clínicos se han reportado situaciones asumidas como efectos adversos, pero que se han presentado con frecuencias no mayores que en quienes recibieron placebo.

Estos eventos no necesariamente están relacionados a la droga.

Generales: fiebre, edema facial, edema periorbital, escalofríos, embotamiento, apatía.

Sistema cardiovascular: hipertensión, tuforadas, hipotensión, hipotensión ortostática, bradicardia, taquicardia.

Sistema digestivo: incontinencia fecal, distensión abdominal, epigastralgia, eructos, incremento del apetito, flatulencia, sialorrea, sequedad de boca, gastritis, incremento de las transaminasas, hemorroides, ileo, incremento de la sed, úlcera gástrica o duodenal.

Sistema hemático y linfático: anemia, trombocitosis, trombocitopenia, eosinofilia.

Trastornos metabólicos y alimentarios: deshidratación, hipocaliemia, incremento de la CPK, hiperglucemia, incremento ponderal, incremento de la LDH.

Sistema musculoesquelético: debilidad muscular, fasciculaciones.

Sistema nervioso: delirios, temblor, irritabilidad, parestesias, vértigo, ataxia, incremento de la libido, accidente cerebrovascular, hipertonia, hipocinesia, disartria, disfasia, disminución de la libido, nistagmo.

Sistema respiratorio: disnea, odinofagia.

Piel y faneras: prurito, diaforesis, urticaria, dermatitis, eritema, hiperqueratosis, sudor nocturno.

Sentidos especiales: sequedad ocular, tinnitus, náuseas.

Sistema urogenital: incontinencia urinaria, nocturia, disuria, hematuria, enuresis.

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 Donepecilo. 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 Donepecilo 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.

CATEDRA DE TOXICOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA U.B.A.

Tel.: (011) 4962 - 3822/4263

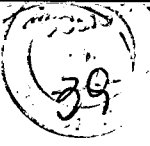
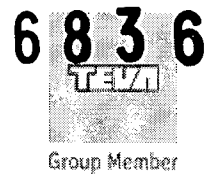
CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLOGICA LA PLATA

Tel.: (0221) 451 - 5555.

PRESENTACIONES:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado



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

MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana Colombo (Farmacéutica)

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado