



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-906-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 11 de Octubre de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-002931-18-6

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002931-18-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DONEPES / CLORHIDRATO DE DONEPECILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLORHIDRATO DE DONEPECILO 5,00 mg - 10,00 mg; aprobada por Certificado N° 52.884.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DONEPES / CLORHIDRATO DE DONEPECILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLORHIDRATO DE DONEPECILO 5,00 mg - 10,00 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: (Rótulo 5 mg) IF-2018-38957919-APN-DERM#ANMAT – (Rótulo 5 mg UHE): IF-2018-38957648-APN-DERM#ANMAT – (Rótulo 10 mg): IF-2018-38957128-APN-DERM#ANMAT – (Rótulo 10 mg UHE): IF-2018-38956735-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-38958240-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-38958414-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.884, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002931-18-6

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.10.11 09:49:23 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica  
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.10.11 09:49:29 -0300



Laboratorios  
RICHMOND

DONEPES®



## PROYECTO DE ROTULO

DONEPES®  
CLORHIDRATO DE DONEPECILO 5 mg  
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

|                                 |          |
|---------------------------------|----------|
| Clorhidrato de donepecilo       | 5,00 mg  |
| Lactosa monohidrato aglomerada  | 98,00 mg |
| Celulosa microcristalina PH 200 | 28,60 mg |
| Almidón de maíz                 | 7,00 mg  |
| Estearato de magnesio           | 1,40 mg  |
| Talco                           | 1,05 mg  |
| Dióxido de titanio              | 1,05 mg  |
| Polietilenglicol 8000           | 0,45 mg  |
| Lactosa monohidrato micronizada | 0,825 mg |
| Hipromelosa                     | 1,625 mg |

### POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

### CONSERVACION

Conservar en su envase original, a temperaturas menores a 30 °C

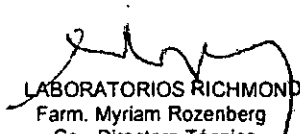
### PRESENTACION

Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

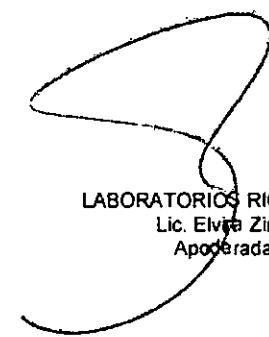
**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 52.884

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

1

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
ApoDERada



Laboratorios  
RICHMOND

DONEPES®



LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519  
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:**


Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Frasca S.R.L.

**Acondicionado en:**

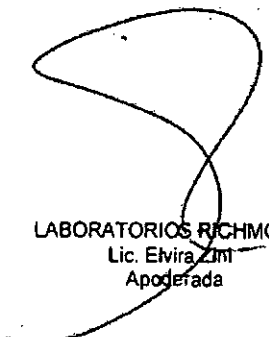
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Argenpack S.A.  
Laboratorios Frasca S.R.L.  
Laboratorios Arcano S.A.

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 14, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

2

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Eivira Zini  
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

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

**Número:** IF-2018-38957919-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 13 de Agosto de 2018

**Referencia:** rótulo 5 mg 2931-18-6 Certificado N° 52884.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584  
Date: 2018.08.13 12:24:37 -03'00'

Maria Carolina Gollan  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117584  
Date: 2018.08.13 12:24:41 -03'00'

**PROYECTO DE ROTULO**

**DONEPES®**  
**CLORHIDRATO DE DONEPECILO 5 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO**

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

|                                  |                |
|----------------------------------|----------------|
| <b>Clorhidrato de donepecilo</b> | <b>5,00 mg</b> |
| Lactosa monohidrato aglomerada   | 98,00 mg       |
| Celulosa microcristalina PH 200  | 28,60 mg       |
| Almidón de maíz                  | 7,00 mg        |
| Estearato de magnesio            | 1,40 mg        |
| Talco                            | 1,05 mg        |
| Dióxido de titanio               | 1,05 mg        |
| Polietilenglicol 8000            | 0,45 mg        |
| Lactosa monohidrato micronizada  | 0,825 mg       |
| Hipromelosa                      | 1,625 mg       |

**POSOLÓGIA**

Ver prospecto adjunto

**CONSERVACION**

Conservar en su envase original, a temperaturas menores a 30 °C

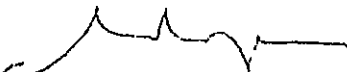
**PRESENTACION**

Envases conteniendo 250 comprimidos recubiertos.


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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud**  
**Certificado N° 52.884**

  
LABORATORIOS RICHMOND/  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

3

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Emira Zini  
Apoderada

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519  
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Frasca S.R.L.

**Acondicionado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Argenpack S.A.  
Laboratorios Frasca S.R.L.  
Laboratorios Arcano S.A.


Fecha de la última revisión: *marzo 2011*

Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

4



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

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

**Número:** IF-2018-38957648-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 13 de Agosto de 2018

**Referencia:** rótulo 5 mg UHE 2931-18-6 Certificado N° 52884

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.08.13 12:24:09 -03'00'

Maria Carolina Gollan  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.08.13 12:24:10 -03'00'



**PROYECTO DE ROTULO**

**DONEPES®**  
**CLORHIDRATO DE DONEPECILO 10 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

|                                  |                 |
|----------------------------------|-----------------|
| <b>Clorhidrato de donepecilo</b> | <b>10,00 mg</b> |
| Lactosa monohidrato aglomerada   | 196,00 mg       |
| Celulosa microcristalina PH 200  | 57,20 mg        |
| Almidón de maíz                  | 14,00 mg        |
| Estearato de magnesio            | 2,80 mg         |
| Talco                            | 4,00 mg         |
| Dióxido de titanio               | 0,16 mg         |
| Polietilenglicol 8000            | 0,90 mg         |
| Hipromelosa 2910/5               | 3,25 mg         |
| Óxido de hierro amarillo         | 0,08 mg         |
| Lactosa monohidrato micronizada  | 1,16 mg         |

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto

**CONSERVACION**

Conservar en su envase original, a temperaturas menores a 30 °C

**PRESENTACION**

Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud**  
**Certificado N° 52.884**



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

5



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519  
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Frasca S.R.L.

**Acondicionado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Argenpack S.A.  
Laboratorios Frasca S.R.L.  
Laboratorios Arcano S.A.

Fecha de la última revisión: ...../...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 14, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

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

**Número:** IF-2018-38957128-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 13 de Agosto de 2018

**Referencia:** rótulo 10 mg 2931-18-6 Certificado N° 52884

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.08.13 12:23:09 -03'00'

Maria Carolina Gollan  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.08.13 12:23:10 -03'00'

**PROYECTO DE ROTULO**

**DONEPES®**  
**CLORHIDRATO DE DONEPECILO 10 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO**

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

|                                  |                 |
|----------------------------------|-----------------|
| <b>Clorhidrato de donepecilo</b> | <b>10,00 mg</b> |
| Lactosa monohidrato aglomerada   | 196,00 mg       |
| Celulosa microcristalina PH 200  | 57,20 mg        |
| Almidón de maíz                  | 14,00 mg        |
| Estearato de magnesio            | 2,80 mg         |
| Talco                            | 4,00 mg         |
| Dióxido de titanio               | 0,16 mg         |
| Polietilenglicol 8000            | 0,90 mg         |
| Hipromelosa 2910/5               | 3,25 mg         |
| Óxido de hierro amarillo         | 0,08 mg         |
| Lactosa monohidrato micronizada  | 1,16 mg         |

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto

**CONSERVACION**

Conservar en su envase original, a temperaturas menores a 30 °C

**PRESENTACION**

Envases conteniendo 250 comprimidos recubiertos.

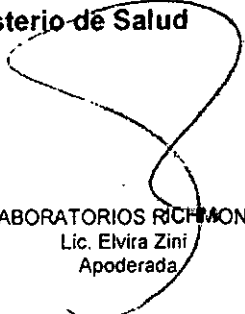
**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 52.884

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

7

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519  
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Frasca S.R.L.

**Acondicionado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Argenpack S.A.  
Laboratorios Frasca S.R.L.  
Laboratorios Arcano S.A.

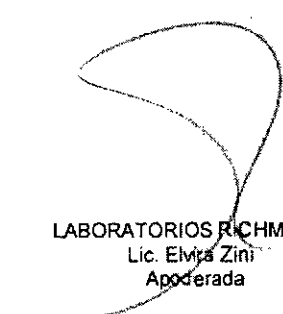
Fecha de la última revisión: *11/05/2011*

Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

8



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elma Zini  
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

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

**Número:** IF-2018-38956735-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 13 de Agosto de 2018

**Referencia:** rótulo 10 mg UHE 2931-18-6 Certificado N° 52884

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.08.13 12:22:19 -03'00'

Maria Carolina Gollan  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.08.13 12:22:22 -03'00'



Laboratorios  
RICHMOND

DONEPES®



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**DONEPES®  
CLORHIDRATO DE DONEPECILO 5 mg y 10 mg  
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

|                                  |                |
|----------------------------------|----------------|
| <b>Clorhidrato de donepecilo</b> | <b>5,00 mg</b> |
| Lactosa monohidrato aglomerada   | 98,00 mg       |
| Celulosa microcristalina PH 200  | 28,60 mg       |
| Almidón de maíz                  | 7,00 mg        |
| Estearato de magnesio            | 1,40 mg        |
| Talco                            | 1,05 mg        |
| Dióxido de titanio               | 1,05 mg        |
| Polietilenglicol 8000            | 0,45 mg        |
| Lactosa monohidrato micronizada  | 0,825 mg       |
| Hipromelosa                      | 1,625 mg       |

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

|                                  |                 |
|----------------------------------|-----------------|
| <b>Clorhidrato de donepecilo</b> | <b>10,00 mg</b> |
| Lactosa monohidrato aglomerada   | 196,00 mg       |
| Celulosa microcristalina PH 200  | 57,20 mg        |
| Almidón de maíz                  | 14,00 mg        |
| Estearato de magnesio            | 2,80 mg         |
| Talco                            | 4,00 mg         |
| Dióxido de titanio               | 0,16 mg         |
| Polietilenglicol 8000            | 0,90 mg         |
| Hipromelosa 2910/5               | 3,25 mg         |
| Óxido de hierro amarillo         | 0,08 mg         |
| Lactosa monohidrato micronizada  | 1,16 mg         |

**ACCIÓN TERAPEUTICA**

Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa

Código ATC: N06DA02

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Enira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

DONEPES®



## INDICACIONES

Donepes® está indicado para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer. Se ha demostrado eficacia en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada.

## POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Enfermedad de Alzheimer leve a moderada:

La dosis de inicio recomendada de Donepes® es de 5 mg administrada en una única toma diaria por vía oral por la noche antes de acostarse. La dosis máxima recomendada de Donepes® en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada es de 10 mg por día. No se deberá administrar la dosis de 10 mg hasta que el paciente hubiera recibido la dosis de 5 mg por 4 a 6 semanas.

Donepes® puede tomarse con o sin las comidas.

## CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad al clorhidrato de donepecilo, a los derivados piperidínicos o a cualquier excipiente del producto.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### Mecanismo de acción:

Las teorías actuales de la patogénesis en la enfermedad de Alzheimer atribuyen algunos de los signos y síntomas cognitivos a la neurotransmisión colinérgica deficiente.

El clorhidrato de donepecilo se cree ejerce su efecto terapéutico al estimular la función colinérgica. Esto se alcanza al aumentar la concentración de acetilcolina a través de la inhibición reversible de su hidrólisis a nivel de la enzima acetilcolinesterasa.

No hay evidencia de que el donepecilo altere el curso evolutivo de la demencia subyacente.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Có - Directora Técnica  
M.N. 15781

10

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lj. Elvira Zini  
Apoderada





Laboratorios  
RICHMOND

DONEPES®



#### Farmacodinámica:

El clorhidrato de donepecilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. A través de la inhibición de esta enzima refuerza las funciones colinérgicas en el SNC.

El clorhidrato de donepecilo inhibe esta enzima, con una potencia más de 1000 veces superior que la de la inhibición de la butirilcolinesterasa, enzima que se encuentra presente mayormente fuera del sistema nervioso central. La acetilcolinesterasa también se ha encontrado fuera del SNC, en las membranas eritrocitarias.

La inhibición de la acetilcolinesterasa provocada por el clorhidrato de donepecilo en los hematíes está estrechamente correlacionada con sus efectos a nivel de la corteza cerebral. También se puede establecer una correlación significativa entre las tasas plasmáticas del clorhidrato de donepecilo, la inhibición de la acetilcolinesterasa y las modificaciones en la escala de evaluación ADAS-cog (Alzheimer Disease Assessment Scale, Cognitive Subscale), una escala sensible y validada que examina aspectos selectivos de la cognición.

En estudios clínicos de las concentraciones plasmáticas del clorhidrato de donepecilo y la media de la inhibición de la acetilcolinesterasa confirman que la tasa de clorhidrato de donepecilo y la media de la inhibición de la acetilcolinesterasa confirman que la tasa de inhibición de clorhidrato de donepecilo y sus efectos farmacodinámicos en los individuos son predecibles.

En los pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en estudios clínicos, la administración de dosis diarias individuales de 5 ó 10 mg de clorhidrato de donepecilo causó una inhibición en el estado estacionario de la actividad de acetilcolinesterasa (medida en membranas eritrocíticas) del 63,6% y del 77,3% respectivamente. La actividad de la butirilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en plasma, no fue inhibida por el clorhidrato de donepecilo entre estos límites posológicos.

#### FARMACOCINÉTICA

El clorhidrato de donepecilo es bien absorbido, siendo la biodisponibilidad oral relativa del 100%. Tras la administración oral de clorhidrato de donepecilo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las 3 a 4 horas de la toma.

La farmacocinética del donepecilo es lineal en un rango de dosis de 1 a 10 mg en una toma diaria única. La velocidad y grado de absorción de Donepes® no se ve influenciado por los alimentos.

  
LABORATORIOS RICHMOND/  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

11

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
ApoDERada



Laboratorios  
RICHMOND

DONEPES®



El estado estacionario se logra luego de aproximadamente 3 semanas desde el inicio del tratamiento. Una vez alcanzado este, se observan ínfimas variaciones en las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de donepecilo y en consecuencia en su actividad farmacodinámica a lo largo del día.

La concentración máxima promedio es de 34,1 ng/ml para la dosis de 5 mg y de 60,5 ng/ml para la dosis de 10 mg.

Los datos de análisis farmacocinéticos poblacionales de concentraciones plasmáticas de donepecilo medidas en pacientes con enfermedad de Alzheimer, luego de la administración oral indican que el pico de concentración plasmática se alcanza para la dosis de 10 mg a las 3 horas.

El tiempo de vida media de eliminación del donepecilo es cercano a las 70 horas, y el aclaramiento plasmático aparente promedio (Cl/F) es de 0,13-0,19 L/hr/kg.

Con la administración de múltiples dosis, el donepecilo se acumula en plasma en 4-7 veces y se alcanza el estado estacionario a los 15 días. El volumen de distribución en el estado estacionario es de 12-16 L/kg.

El donepecilo tiene un porcentaje de unión a proteínas plasmáticas del 96%, en especial a las albúminas (cerca del 75%) y a la alfa-1-glicoproteína ácida (cerca del 21%) en el rango de concentraciones del 2-1000 ng/ml.

El donepecilo se excreta tanto intacto en orina y es extensamente metabolizado a cuatro metabolitos principales, dos de los cuales se saben son activos, y en un número de metabolitos minoritarios, aunque no todos han sido identificados.

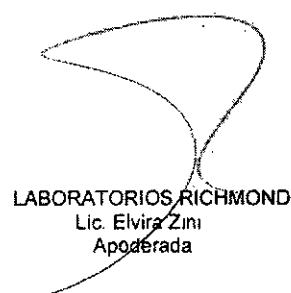
El donepecilo es metabolizado por las isoenzimas del complejo CYP 450 2D6 y 3A4 y sufre glucuronidación.

Se realizó seguimiento en plasma del donepecilo marcado radiactivamente (<sup>14</sup>C-donepecilo), y se observó que la radiactividad, expresada en porcentaje de dosis administrada, estaba presente en moléculas de donepecilo inalterado (53%), y en el 6-O-desmetil donepecilo (11%), que se ha reportado inhibe la enzima AChE al mismo grado que el donepecilo *in vitro* y que se encuentra en concentraciones plasmáticas cercanas al 20% de la del donepecilo.

Se recuperó alrededor del 57% y 15% de la radiactividad total en orina y heces, respectivamente, en los 10 días posteriores a la dosis administrada, con 28% de la droga sin recuperar, se obtuvo un 17% de donepecilo inalterado en orina.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

12

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
ApoDERada



Laboratorios  
RICHMOND

DONEPES®



El análisis del efecto de las diferencias genotípicas del CYP2D6 en pacientes con Alzheimer demostró que existen diferencias en los valores de aclaramiento dentro de los diferentes subgrupos. Cuando se comparan con los metabolizadores extensivos, los metabolizadores más pobres tuvieron un aclaramiento 31,5% más lento y los metabolizadores ultrarrápidos un aclaramiento 24% más rápido.

Insuficiencia hepática:

En un estudio realizado en 10 pacientes con cirrosis alcohólica estable, el aclaramiento del clorhidrato de donepecilo fue 20% menor que en 10 pacientes sanos, de igual edad y sexo.

Insuficiencia renal:

En un estudio en 11 pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa ( $Cl_c < 18 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ), el aclaramiento renal del clorhidrato de donepecilo no fue diferente del de 11 pacientes sanos, de igual edad y sexo.

Edad:

No se han realizado estudios para evaluar diferencias farmacocinéticas relacionadas con la edad con el uso de clorhidrato de donepecilo. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que el aclaramiento del donepecilo disminuye al aumentar la edad.


Al comparar pacientes de 65 años con pacientes de 90 años, se ve una disminución del 17% del aclaramiento, mientras que en sujetos de 40 años se ve un incremento del 33%. El efecto de la edad en el aclaramiento del donepecilo puede no ser clínicamente significativo.

Sexo y raza:

No se han realizado estudios farmacocinéticos para investigar los efectos del sexo y raza del paciente en la disposición final del clorhidrato de donepecilo.

Sin embargo, los análisis farmacocinético retrospectivo y poblacional realizados de las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de donepecilo medidas en pacientes con enfermedad de Alzheimer indican que tanto el sexo como la raza del paciente no afectan el aclaramiento del clorhidrato de donepecilo de manera significativa.

**Peso corporal:** Existe una relación entre peso corporal y aclaramiento. En el rango de peso corporal entre 50 y 110 kg, el aclaramiento aumenta de 7,77 L/h a 14,04 L/h, con un valor de 10 L/h para individuos de 70kg.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

13

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Evira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

DONEPES®



## ADVERTENCIAS

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El beneficio clínico de donepecilo debe ser reevaluado de forma regular. Mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente, el tratamiento de mantenimiento puede continuarse, pero deberá considerarse la interrupción del mismo cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico. No se ha investigado el uso de clorhidrato de donepecilo en pacientes con otros tipos de demencia, ni con otros tipos de deterioro de la memoria (por ej. deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

### Anestesia

Donepes® es un inhibidor de la colinesterasa y es probable que exagere la actividad relajante muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.


### Sistema cardiovascular

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). La posibilidad de estos efectos debe tener en cuenta especialmente en el caso de pacientes con enfermedad del nódulo sinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular. Se han registrado casos de síncope en asociación con el uso de clorhidrato de donepecilo.

### Náuseas y vómitos

Como es lógico predecir por sus propiedades farmacológicas, Donepes® puede producir diarrea, náuseas y vómitos. Estos efectos, cuando ocurren, aparecen más frecuentemente a dosis de 10 mg/día que a 5 mg/día.

Aunque en general los casos son transitorios, pueden durar de una a tres semanas y resuelven con el uso continuado de Donepes®, los pacientes deberán ser monitoreados de cerca al inicio del tratamiento o con los incrementos de dosis.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

### **Úlcera péptica y sangrado gastrointestinal**

A través de su acción primaria, los inhibidores de colinesterasa pueden incrementar la secreción ácida gástrica debido a una mayor actividad colinérgica.

Por lo tanto, durante el tratamiento con clorhidrato de donepecilo será necesario el monitoreo cercano a los pacientes por síntomas de sangrado gastrointestinal activo u oculto, especialmente en aquellos con riesgo elevado de desarrollar una úlcera (Ej. pacientes con antecedentes de úlcera o que reciben tratamientos concomitantes con antiinflamatorios no esteróideos).

Los estudios clínicos con clorhidrato de donepecilo no mostraron un incremento, en relación con el placebo, en la incidencia, tanto de la úlcera péptica, como de hemorragia gastrintestinal.

### **Pérdida de peso**

Se han reportado casos de pérdida de peso con el uso de clorhidrato de donepecilo.

### **Sistema genitourinario**

Los agentes colinomiméticos pueden causar trastornos miccionales; sin embargo, este efecto no se ha observado en los estudios clínicos con clorhidrato de donepecilo.

### **Sistema nervioso**

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

### **Sistema respiratorio**

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con cautela a pacientes con historia de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria**

En razón de las propiedades farmacodinámicas y el perfil de efectos adversos, parece poco probable que el clorhidrato de donepecilo reduzca la capacidad para conducir un vehículo u operar maquinaria. No obstante, deberá tenerse en cuenta que la enfermedad de Alzheimer *per se* conduce a un deterioro de tales aptitudes.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781



Laboratorios  
RICHMOND

DONEPES®



## PRECAUCIONES

### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

#### Interacciones medicamentosas:

##### Efecto del clorhidrato de donepecilo en el metabolismo de otras drogas:

No se han realizado estudios *in vivo* de los efectos del clorhidrato de donepecilo en el aclaramiento de drogas con metabolismo a través del CYP3A4 (Ej. cisaprida, terfenadina) o por el CYP2D6 (Ej. imipramina).

Sin embargo, los estudios *in vitro* muestran una tasa de unión a proteínas baja a estas enzimas, ( $K_i$  promedio cercana a 50-130  $\mu\text{M}$ ) que, dada la concentración plasmática de donepecilo (164  $\mu\text{M}$ ), indica que hay pocas posibilidades de interferencia.

En estudios *in vitro* no se detectó una inhibición directa de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 a concentraciones clínicamente relevantes.

No se conoce si el clorhidrato de donepecilo tiene potencial efecto inductor enzimático. Se han realizado estudios farmacocinéticos formales para evaluar la potencial interacción del clorhidrato de donepecilo con las drogas teofilina, cimetidina, warfarina, digoxina y ketoconazol. No se han observado efectos farmacocinéticos con estas drogas.

##### Efectos de otras drogas sobre el metabolismo del clorhidrato de donepecilo:

Ketoconazol y quinidina, inhibidores potentes de CYP3A4 y CYP2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo del clorhidrato de donepecilo *in vitro*. Se desconoce si existe un efecto clínico de la quinidina.


Se observó en análisis farmacocinéticos poblacionales que con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2D6 la AUC del clorhidrato de donepecilo aumentó del 17% al 20% en pacientes con enfermedad de Alzheimer utilizando clorhidrato de donepecilo en dosis de 10 mg o mayores. Estos valores son promediando los efectos de inhibidores del CYP2D6 leves, moderados y potentes.

En un estudio cruzado de 7 días en 18 voluntarios sanos, la administración de ketoconazol (200 mg en una única dosis diaria) aumentó la exposición promedio de clorhidrato de donepecilo (5 mg en una única dosis diaria) ( $AUC_{0-24}$  y  $C_{max}$ ) en un 36%. La relevancia clínica de este incremento en la concentración es desconocida.

Los inductores del CYP 3A (Ej. fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampina y fenobarbital) pueden aumentar la tasa de eliminación de Donepes®.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

16

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apostrada



Laboratorios  
RICHMOND

DONEPES®



Se demostró en estudios farmacocinéticos formales que el metabolismo del clorhidrato de donepecilo no se ve afectado de manera significativa por la coadministración de digoxina o cimetidina.

Un estudio *in vitro* concluyó que el donepecilo no es sustrato de la glicoproteína-P.

Drogas con un alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas:

Se realizaron estudios de desplazamiento de drogas *in vitro* entre esta droga de alta unión a proteínas (96%) con otras drogas como furosemida, digoxina y warfarina.

El clorhidrato de donepecilo a concentraciones de 0,3-10 µg/ml no afectó la unión de furosemida (5 µg/ml), digoxina (2 µg/ml) y warfarina (3 µg/ml) a la albúmina humana. A su vez, no se vio afectada la unión de clorhidrato de donepecilo a la albúmina humana en presencia de furosemida, digoxina y warfarina.

Anticolinérgicos:

Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa tienen el potencial de interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

Colinomiméticos u otros inhibidores de la colinesterasa:

Se puede esperar un efecto sinérgico con inhibidores de la colinesterasa cuando son coadministrados con succinilcolina, bloqueantes neuromusculares similares, o agonistas colinérgicos como el betanecol.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/ neurolépticos/ antiparkinsonianos:

Ensayos clínicos abiertos de larga duración no relevaron efectos adversos debidos a interacción medicamentosa en pacientes tratados simultáneamente con donepecilo e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, neurolépticos o con antiparkinsonianos (para un pequeño número de pacientes).

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**

Carcinogénesis:

No se ha obtenido evidencia de potencial carcinogénico en un estudio de 88 semanas con donepecilo realizado en ratones en dosis orales de hasta 180 mg/kg/día (aproximadamente 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 23 mg/día en base a comparación de mg/m<sup>2</sup>).

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

17

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

DONEPES®



Mutagenicidad:

El donepecilo dio resultados negativos en una batería de ensayos de genotoxicidad (ensayo *in vitro* de reversión de mutación bacteriana, ensayo *in vitro* de tirosina quinasa de linfoma de ratón, ensayo *in vitro* de aberración cromosómica y ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón).

Fertilidad:

El donepecilo no tuvo efecto en la fertilidad de ratas a dosis orales de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a comparación de mg/m<sup>2</sup>) cuando se administró a machos y hembras previo a o durante el apareamiento y a continuación en hembras durante la implantación.

Toxicidad animal y/o farmacología:

Se realizó un estudio de neurotoxicidad aguda en ratas hembras, con administración oral de donepecilo y memantina combinados, lo que resultó en un aumento de la incidencia, severidad y distribución de la degeneración neuronal en comparación con memantina en monoterapia. Los niveles a los cuales no se apreció efecto de la combinación se asociaron a niveles plasmáticos clínicamente relevantes de donepecilo y memantina.

Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.


Embarazo

Fármaco categoría C.

No se cuenta con estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. Donepes® sólo deberá ser utilizado en el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

La administración oral de donepecilo a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis no produjo efectos teratogénicos a dosis de hasta 16 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 23 mg/día en base a comparación de mg/m<sup>2</sup>) y 10 mg/kg/día (aproximadamente 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 23 mg/día en base a comparación de mg/m<sup>2</sup>), respectivamente.

La administración oral de donepecilo (1, 3, 10 mg/kg/día) a ratas durante la gestación tardía y durante la lactancia hasta que su término produjo un incremento en las muertes fetales y redujo la supervivencia de las crías en el período posparto al día 4 a la dosis más alta. La dosis de 3 mg/kg/día no produce efectos y es aproximadamente igual a la dosis máxima recomendada en humanos, en base a comparación de mg/m<sup>2</sup>.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

18

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada





Laboratorios  
RICHMOND

DONEPES®



### **Empleo en lactancia**

Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo es excretado en leche humana. Se deberá proceder con precaución cuando se administre Donepes® a una madre lactante.

### **Empleo en Pediatría**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Donepes® en pacientes pediátricos.

### **Empleo en ancianos**

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno que ocurre principalmente en individuos mayores de 55 años de edad. La edad promedio de pacientes participantes de ensayos clínicos es de 73 años; 80% de estos pacientes tienen entre 65 y 84 años de edad, y 49% de los pacientes eran mayores de 75 años.

Los datos de eficacia y seguridad presentados en estudios clínicos se obtuvieron de estos pacientes. No existen diferencias clínicamente significativas en la mayoría de las reacciones adversas reportadas en grupos de pacientes  $\geq 65$  años y  $< 65$  años.

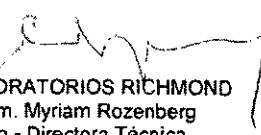
## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Experiencia en ensayos clínicos**

Como los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones variables, las frecuencias obtenidas de eventos adversos observadas en ensayos clínicos no pueden ser comparados directamente con las frecuencias de otra droga y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

Se administró clorhidrato de donepecilo a más de 1.700 pacientes en ensayos clínicos alrededor del mundo. Aproximadamente 1.200 de estos pacientes fue tratado por lo menos 3 meses y más de 1.000 fueron tratados por al menos 6 meses.

Ensayos controlados y no controlados en Estados Unidos incluyeron aproximadamente 900 pacientes. De estos pacientes, los que fueron expuestos al régimen de 10 mg/día, 650 fueron tratados por 3 meses, 475 fueron tratados por 6 meses y 116 pacientes fueron tratados por un año. El rango de exposición es de 1 a 1.214 días.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

19

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Enira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

DONEPES®



Enfermedad de Alzheimer leve a moderada

*Reacciones adversas por las que se discontinuó el tratamiento:*

La frecuencia de discontinuación en ensayos controlados de clorhidrato de donepecilo debido a reacciones adversas para el grupo de tratamiento de 5 mg/día fue comparable a las del grupo placebo, cercano al 5%. La frecuencia de discontinuación en pacientes con un régimen de aumento de dosis escalonado de 7 días de 5mg/día a 10 mg/día fue mayor, del 13%.

Las reacciones adversas más comunes que llevaron a discontinuar la terapia, definidas como aquellas que se dieron en al menos el 2% de los pacientes y en un factor de 2 o más respecto del grupo placebo se muestran en la tabla 1:

Tabla 1 – Reacciones adversas que más comúnmente llevaron a discontinuar el tratamiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada.

| Reacción adversa | Placebo (n=355)<br>% | 5 mg/día (n=350)<br>% | 10 mg/día (n=315)<br>% |
|------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| Náuseas          | 1                    | 1                     | 3                      |
| Diarrea          | 0                    | <1                    | 3                      |
| Vómitos          | <1                   | <1                    | 2                      |

*Reacciones adversas más comunes:*

Las reacciones adversas más comunes, definidas como aquellas que ocurren a una frecuencia de al menos el 5% en pacientes recibiendo 10 mg/día y que son el doble de la obtenida en el grupo placebo son en su mayoría las predecibles por los efectos colinomiméticos del clorhidrato de donepecilo.

Estos incluyen náuseas, diarrea, insomnio, vómitos, calambres musculares, fatiga y anorexia. Estas reacciones adversas fueron en general transitorias y resolvieron durante el tratamiento con el clorhidrato de donepecilo sin necesidad de modificar la dosis.

Existe evidencia que sugiere que la frecuencia de estas reacciones adversas comunes se ven afectadas por el grado de titulación de la dosis. Se realizó un estudio abierto con 269 pacientes que recibieron placebo en estudios de 15 semanas y 30 semanas. Estos pacientes realizaron un incremento hasta la dosis de 10 mg/día en un período de 6 semanas.

Las frecuencias de reacciones adversas comunes fueron menores en los pacientes que en aquellos a los que se les ajustó la dosis en una semana, en ensayos clínicos controlados y fueron similares a los vistos en pacientes con el régimen de 5 mg/día.

LABORATORIOS RICHMOND  
Fárm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zifra  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

DONEPES®



Tabla 2 - Comparación de las frecuencias de reacciones adversas en enfermedad de Alzheimer leve a moderada en pacientes que aumentan la dosis a 10 mg/día en 1 ó 6 semanas.

| Reacción adversa     | Sin aumento de dosis |                       | 1 semana               | 6 semanas              |
|----------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
|                      | Placebo (n=315)<br>% | 5 mg/día (n=311)<br>% | 10 mg/día (n=315)<br>% | 10 mg/día (n=269)<br>% |
| Náuseas              | 6                    | 5                     | 19                     | 6                      |
| Diarrea              | 5                    | 8                     | 15                     | 9                      |
| Insomnio             | 6                    | 6                     | 14                     | 6                      |
| Fatiga               | 3                    | 4                     | 8                      | 3                      |
| Vómitos              | 2                    | 2                     | 8                      | 5                      |
| Calambres musculares | 2                    | 6                     | 8                      | 3                      |
| Anorexia             | 2                    | 3                     | 7                      | 3                      |

Tabla 3 - Reacciones adversas acumuladas en estudios clínicos controlados de enfermedad de Alzheimer leve a moderada

| Reacción adversa              | Placebo (n=355)<br>% | Pacientes tratados (n=747)<br>% |
|-------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| Cualquier reacción adversa    | 72                   | 74                              |
| Náuseas                       | 6                    | 11                              |
| Diarrea                       | 5                    | 10                              |
| Cefalea                       | 9                    | 10                              |
| Insomnio                      | 5                    | 9                               |
| Dolor, cualquier localización | 8                    | 9                               |
| Mareos                        | 6                    | 8                               |
| Accidentes                    | 6                    | 7                               |
| Calambres musculares          | 2                    | 6                               |
| Fatiga                        | 3                    | 5                               |
| Vómitos                       | 3                    | 5                               |
| Anorexia                      | 2                    | 4                               |
| Equimosis                     | 3                    | 4                               |
| Sueños anormales              | 0                    | 3                               |
| Depresión                     | <1                   | 3                               |
| Pérdida de peso               | 1                    | 3                               |
| Artritis                      | 1                    | 2                               |
| Micción aumentada             | 1                    | 2                               |
| Somnolencia                   | <1                   | 2                               |
| Sincope                       | 1                    | 2                               |

### **Experiencia poscomercialización**

Los siguientes eventos adversos han sido identificados en la experiencia poscomercialización de Donepes®. Como estas reacciones son reportadas de manera voluntaria en una población de un tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal.

Dolor abdominal, agitación, agresión, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco (de todo tipo), anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis, erupción, rabdomiólisis, prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointés

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15781

21

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

## **SOBREDOSIFICACION**

La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa pueden causar crisis colinérgicas caracterizadas por náuseas intensas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones.

Es posible que se produzca debilidad muscular progresiva que puede causar la muerte si la misma compromete los músculos respiratorios.

Tratamiento: Suministrar medidas generales de soporte. Los anticolinérgicos terciarios, como la atropina, pueden usarse como antídoto para la sobredosis con clorhidrato de donepecilo.

Se recomienda la administración intravenosa de sulfato de atropina, titulando para obtener el efecto deseado: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg por vía 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 el glucopirrolato.

No se sabe si el clorhidrato de donepecilo y/o sus metabolitos pueden extraerse por diálisis (hemodiálisis, diálisis periférica o hemofiltración).

## **PRESENTACIÓN**

Donepes® 5mg: Estuches conteniendo: 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los últimos tres de uso hospitalario exclusivo únicamente.

Donepes® 10mg: Estuches conteniendo: 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los últimos tres de uso hospitalario exclusivo únicamente.

## **CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original, a temperaturas menores a 30 °C

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

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

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

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 52.884**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519  
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Frasca S.R.L.

**Acondicionado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Argenpack S.A.  
Laboratorios Frasca S.R.L.  
Laboratorios Arcano S.A.

Fecha de última revisión: *11/01/2011*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

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

**Número:** IF-2018-38958240-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 13 de Agosto de 2018

**Referencia:** prospectos 2931-18-6 Certificado N° 52884

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.08.13 12:25:14 -03'00'

Maria Carolina Gollan  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.08.13 12:25:19 -03'00'



Laboratorios  
**RICHMOND**



**DONEPES®**

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**DONEPES®**  
**CLORHIDRATO DE DONEPECILO 5 mg y 10 mg**  
**COMPRESIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

|                                  |                |
|----------------------------------|----------------|
| <b>Clorhidrato de donepecilo</b> | <b>5,00 mg</b> |
| Lactosa monohidrato aglomerada   | 98,00 mg       |
| Celulosa microcristalina PH 200  | 28,60 mg       |
| Almidón de maíz                  | 7,00 mg        |
| Estearato de magnesio            | 1,40 mg        |
| Talco                            | 1,05 mg        |
| Dióxido de titanio               | 1,05 mg        |
| Polietilenglicol 8000            | 0,45 mg        |
| Lactosa monohidrato micronizada  | 0,825 mg       |
| Hipromelosa                      | 1,625 mg       |

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

|                                  |                 |
|----------------------------------|-----------------|
| <b>Clorhidrato de donepecilo</b> | <b>10,00 mg</b> |
| Lactosa monohidrato aglomerada   | 196,00 mg       |
| Celulosa microcristalina PH 200  | 57,20 mg        |
| Almidón de maíz                  | 14,00 mg        |
| Estearato de magnesio            | 2,80 mg         |
| Talco                            | 4,00 mg         |
| Dióxido de titanio               | 0,16 mg         |
| Polietilenglicol 8000            | 0,90 mg         |
| Hipromelosa 2910/5               | 3,25 mg         |
| Óxido de hierro amarillo         | 0,08 mg         |
| Lactosa monohidrato micronizada  | 1,16 mg         |

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elyra Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**DONEPES®**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Puede haber nueva información. Este prospecto no toma el lugar de hablar con su médico sobre su condición médica o tratamiento.

## 1. ¿QUÉ ES DONEPES® Y PARA QUÉ SE UTILIZAN?

DONEPES® es un medicamento de venta bajo receta archivada para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve a moderada. DONEPES® puede ayudar a mejorar la función mental y en la realización de las tareas cotidianas. DONEPES® no funciona de igual manera en todas las personas. Algunas personas pueden:

- Parecer estar mucho mejor
- Mejorar a pequeña escala o permanecer igual
- Empeorar con el tiempo pero a un menor ritmo que el esperado
- No cambiar y empeorar más de lo esperado

DONEPES® no cura la enfermedad de Alzheimer. Todos los pacientes con enfermedad de Alzheimer empeoran con el tiempo, incluso si están bajo tratamiento con DONEPES®.

DONEPES® no ha sido aprobado para uso alguno en niños.

## 2. ¿QUIÉNES NO DEBERÍAN TOMAR DONEPES®?

Los pacientes que sean alérgicos a alguno de los ingredientes de DONEPES® o cualquier otro medicamento que contenga piperidinas. Consulte a su médico si no está seguro. La lista de excipientes se encuentra al principio de este prospecto.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Aptoderada





Laboratorios  
**RICHMOND**



**DONEPES®**

### 3. ¿QUÉ SE DEBE INFORMAR AL MÉDICO ANTES DE TOMAR DONEPES®?

Informe a su médico los problemas de salud que haya tenido o tenga. Incluya:

- Cualquier problema cardíaco, incluyendo problemas con latidos irregulares, lentos o rápidos
- Asma o problemas pulmonares
- Convulsiones
- Úlceras estomacales
- Dificultad para orinar
- Problemas renales o hepáticos
- Dificultad para deglutir comprimidos
- Si está embarazada o planea estarlo. Se desconoce si DONEPES® puede dañar a su bebé.
- Si está dando el pecho. Se desconoce si DONEPES® pasa a leche materna. DONEPES® no deberá ser administrado a madres lactantes.

Informe a su médico todos los medicamentos que esté tomando, incluyendo los medicamentos prescritos y de venta libre, vitaminas, suplementos herbales. DONEPES® puede afectar y verse afectado por otros medicamentos.

Asegúrese de informar a su médico si toma aspirina o algún otro antiinflamatorio no esteroideo (AINEs). Hay muchos AINEs, de venta bajo receta y de venta libre. Consulte a su médico si no está seguro de estar tomando un AINE. La toma de DONEPES® junto con un AINE aumenta el riesgo del paciente de tener una úlcera estomacal.

DONEPES® puede causar efectos secundarios cuando se toma con medicamentos usados para anestesia. Informe a su médico o dentista que toma DONEPES® antes de exponerse a:

- Cirugía
- Procedimientos médicos
- Cirugías o procedimientos dentales

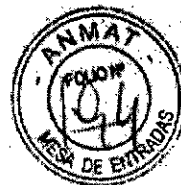
Sepa qué medicamentos toma. Mantenga una lista de los medicamentos que toma. Asegúrese de mostrársela a su médico antes de comenzar a tomar nuevas medicaciones.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zari  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**DONEPES®**

#### 4. ¿CÓMO TOMAR DONEPES®?

- Tome DONEPES® exactamente como lo indicó su médico. No cambie su dosis de DONEPES®. Consulte a su médico primero.
- DONEPES® se toma una vez al día. DONEPES® puede tomarse con o sin las comidas.
- Si se saltea una dosis de DONEPES® tome la siguiente en el horario habitual. No compense la dosis faltante con una dosis doble.
- Si se discontinúa el tratamiento con DONEPES® por 7 días o más, consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento nuevamente.
- Si toma demasiado DONEPES®, llame a su médico o centro de intoxicaciones, o acuda a una guardia médica inmediatamente.


#### 5. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EVENTOS ADVERSOS DE DONEPES®?

**DONEPES® puede causar los siguientes efectos secundarios graves:**

- **Latidos cardíacos lentos y desmayo.** Esto sucede más a menudo en pacientes con problemas cardíacos. Consulte a su médico de inmediato si se desmaya mientras se encuentra bajo tratamiento con DONEPES®.
- **Acidez estomacal aumentada.** Esto aumenta la probabilidad de tener úlceras y sangrado.
- Empeoramiento de problemas pulmonares en personas con asma u otra enfermedad pulmonar.
- Convulsiones
- Dificultad para orinar

Llame a su médico de inmediato si sufre:

- Desmayo
- Ardor o dolor estomacal nuevo o que no se vaya
- Náuseas y vómitos, sangre en el vómito, vómito oscuro que parece café molido
- Movimientos intestinales o heces que parecen alquitrán negro
- Asma, nuevo o que ha empeorado, o problemas respiratorios
- Convulsiones
- Dificultad para orinar

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**DONEPES®**

Los eventos adversos más comunes de DONEPES® son:

- Náuseas
- Diarrea
- Problemas para dormir
- Vómitos
- Calambres musculares
- Cansancio
- Falta de apetito

Esto no es un listado completo de los efectos adversos de Donepes®. Consulte a su médico por cualquier efecto adverso que pudiera tener.

## 6. CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, a temperaturas menores a 30 °C.

## 7. PRESENTACIÓN

Donepes® 5mg: Estuches conteniendo: 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los últimos tres de uso hospitalario exclusivo únicamente.

Donepes® 10mg: Estuches conteniendo: 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los últimos tres de uso hospitalario exclusivo únicamente.


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

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247**

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

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomienda a otras personas."*

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

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
ApoDERada



DONEPES®

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N° 52.884**

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,  
Provincia de Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico**

**Elaborado en:**


Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Frasca S.R.L.

**Acondicionado en:**

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.  
Laboratorios Donato, Zurlo & Cia. S.R.L.  
Laboratorios Vicrofer S.R.L.  
Laboratorios Argenpack S.A.  
Laboratorios Frasca S.R.L.  
Laboratorios Arcano S.A.

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

**"Fecha de revisión última....."**

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

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

**Número:** IF-2018-38958414-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 13 de Agosto de 2018

**Referencia:** información p pacientes 2931-18-6 Certificado N° 52884

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.08.13 12:25:37 -03'00'

Maria Carolina Gollan  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.08.13 12:25:38 -03'00'