

Doneclar 5/10

Donepecilo clorhidrato
5/10 mg



Venta bajo receta médica
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos
Vía Oral

FORMULA:

Doneclar 5:

Cada comprimido recubierto contiene:
Clorhidrato de donepecilo 5,00 mg.

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, Cellactose 80, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante (C.I:42090), c.s.p. 1 comprimido.

Doneclar 10:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Clorhidrato de donepecilo 10,00 mg.

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, Cellactose 80, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante (C.I:42090), c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa. (Código ATC: N06DA02).

INDICACIONES:

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de grado leve, moderada y severa.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /

PROPIEDADES:

Las teorías actuales sobre la patogénesis de los signos y síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer atribuyen algunos de ellos a una deficiencia de la neurotransmisión colinérgica.

No hay evidencia de que donepecilo previene o disminuye la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

ACCION FARMACOLOGICA

Donepecilo clorhidrato es un inhibidor específico y rever-

sible 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 aumento de los niveles de acetilcolina produce una mejoría en los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos.

FARMACOCINETICA

Absorción: donepecilo es bien absorbido, siendo la biodisponibilidad oral relativa del 100%. Tras la administración oral de donepecilo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las 3 a 4 horas de la toma. La farmacocinética es lineal en el rango de 1 - 10 mg administrados a razón de una toma diaria. El estado estacionario se logra luego de aproximadamente 2-3 semanas desde el inicio del tratamiento. Una vez alcanzado éste, se observan ínfimas variaciones en las concentraciones plasmáticas 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.

La administración simultánea con los alimentos o el momento de administración de la dosis (mañana o tarde) no influyen sobre la tasa o la extensión de la absorción de donepecilo.

Distribución: el volumen de distribución en el estado estacionario es de 12 - 16 litros/kg. Donepecilo se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas (principalmente a la albúmina y glucoproteína alfa-1-ácido).

Metabolismo/eliminación: donepecilo se excreta en la orina inalterado y bajo la forma de múltiples metabolitos resultantes de la biotransformación hepática a través CYP2D6 y CYP3A4 y posterior glucuronización. Dos de los cuatro metabolitos principales son activos. Después de la administración de donepecilo marcado con C¹⁴, la radioactividad plasmática expresada como porcentaje de dosis administrada, se recuperó en plasma como donepecilo inalterado (53%) y 6-O-desmetil donepecilo (11%), con similar actividad que donepecilo. Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada se recuperó en la orina y el 15% se recuperó en materia fecal en un período de 10 días, sugiriendo biotransformación y excreción urinaria como las rutas primarias de eliminación. Las concentraciones plasmáticas de donepecilo declinan con una vida media aproximada de 70 horas. De la radioactividad recuperada en orina, 17% correspondió a donepecilo.

No hay evidencia que sugiera circulación enterohepática de donepecilo y/o de cualquiera de sus metabolitos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: las concentraciones plasmáticas medias de donepecilo, en pacientes de edad avanzada con enfermedad de Alzheimer, son comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos.

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa (Cl_{cr} < 18 ml/min/1,73 m²) el clearance renal de donepecilo no se ve afectado.

Insuficiencia hepática: luego de una dosis única, el clearance de

donepecilo disminuyó un 20% en pacientes con cirrosis alcohólica estable.

Sexo y raza: el sexo y la raza no afectan significativamente los niveles plasmáticos de donepecilo.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis inicial recomendada es de 5 mg diarios en una única toma diaria. Esta dosis se mantendrá durante un período de por lo menos 4 a 6 semanas, transcurrido el cual, las concentraciones de donepecilo han alcanzado el estado estacionario y se pone de manifiesto la respuesta clínica al tratamiento. Luego del período de adaptación a la dosis de 5 mg diarios, se podrá aumentar a 10 mg diarios, en una única toma. En estudios clínicos se ha observado que la dosis de 10 mg provee en algunos pacientes un beneficio adicional; en consecuencia, la administración de 10 mg será determinada por el médico, en función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente.

La dosis máxima recomendada es de 10 mg diarios.

Con la discontinuación del tratamiento se ha detectado una disminución progresiva de los efectos beneficiosos de donepecilo. No hay evidencias de la aparición de efecto rebote tras la interrupción brusca del tratamiento.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: igual esquema posológico que en adultos jóvenes.

Insuficiencia hepática/renal: no es necesaria una adaptación de dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada. No obstante, un eventual aumento de la dosis a 10 mg en pacientes con cirrosis hepática estable requiere una vigilancia particular. No se recomienda el empleo de donepecilo en pacientes con cirrosis hepática descompensada (Child Pugh C).

Pacientes pediátricos: donepecilo no debe utilizarse en menores de 18 años.

Modo de administración:

Los comprimidos pueden administrarse con o fuera de las comidas, por la noche antes de acostarse.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a donepecilo clorhidrato, a los derivados de la piperidina o a cualquiera de los componentes del producto.

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 efecto terapéutico. No se puede predecir la respuesta individual a donepecilo. No se ha investiga-

do el uso de donepecilo en pacientes con otros tipos de demencia, ni con otros tipos de deterioro de la memoria (como deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

Anestesia: a través de su actividad anticolinesterásica, donepecilo podría exagerar la relajación 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 (como bradicardia o bloqueo auriculoventricular), en pacientes con o sin anomalías conocidas subyacentes a la conducción cardíaca. La posibilidad de estos signos debe tenerse en cuenta especialmente en el caso de pacientes con enfermedad del nódulo sinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular (bloqueo sinoauricular o auriculoventricular). Se han registrado casos de síncope en asociación con el uso de donepecilo.

Náuseas y vómitos: como una consecuencia predecible de las propiedades farmacológicas de donepecilo, al igual que con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, pueden presentarse diarrea, náuseas y vómitos, con mayor frecuencia con la dosis de 10 mg. En la mayoría de los casos estas reacciones adversas han sido leves y transitorias (1 a 3 semanas de duración) y desaparecieron en el transcurso del tratamiento.

Sistema gastrointestinal: a través de su acción primaria, los inhibidores de la colinesterasa pueden incrementar la secreción ácida gástrica debido a una mayor actividad colinérgica. Por lo tanto, durante el tratamiento con donepecilo será necesario un control especial de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras gástricas (como pacientes con antecedentes de úlcera o que reciben tratamientos concomitantes con antiinflamatorios no esteroideos). Estudios clínicos con donepecilo no mostraron un incremento, en relación con placebo, en la incidencia, tanto de úlcera péptica, como de hemorragia gastrointestinal.

Pérdida de peso: en estudios clínicos controlados se han reportado casos de pérdida de peso en pacientes tratados con la dosis diaria de 10 mg; al final del estudio un 4,9% notificó una disminución > 7% del peso corporal.

Sistema genitourinario: los agentes colinomiméticos pueden causar trastornos miccionales y obstrucción del flujo de salida de la vejiga; sin embargo, este efecto no se ha observado en estudios clínicos con donepecilo.

Sistema neurológico: se cree que los agentes colinomiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): una condición potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa, se ha reportado que ocurre muy raramente en asociación con donepecilo, particularmente en pacientes que reciben concomitantemente antipsicóticos. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM

presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, debe interrumpirse el tratamiento.

PRECAUCIONES:

Sistema pulmonar y respiratorio: debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución en pacientes con historia de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria: debido a las propiedades farmacodinámicas y al perfil de reacciones adversas, parece poco probable que donepecilo reduzca la capacidad para conducir un vehículo u operar una maquinaria. No obstante deberá tenerse en cuenta que la enfermedad de Alzheimer *per se* conduce a un deterioro de tales aptitudes.

Poblaciones especiales

Embarazo: estudios teratogénicos llevados a cabo en ratas preñadas tratadas con dosis de hasta aproximadamente 80 veces la dosis humana y en conejas preñadas tratadas con dosis de hasta aproximadamente 50 veces la dosis humana, no demostraron ninguna evidencia de potencial teratogénico. En un estudio en el cual se administró a ratas preñadas 50 veces la dosis en humanos, desde el día 17 de la gestación al día 20 post parto, se encontró un leve incremento de los nacidos muertos, y una leve disminución en la tasa de sobrevivida al día 4 del post parto. No se cuenta con estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se recomienda su uso durante el embarazo.

Lactancia: se desconoce si donepecilo es excretado en la leche humana, y se carece de estudios en mujeres en período de lactancia. Por lo tanto, no se recomienda su uso en este período.

Pacientes pediátricos: la seguridad y eficacia de donepecilo no han sido establecidas en menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada: estudios clínicos no revelaron una diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas entre estos pacientes y pacientes jóvenes.

Interacciones medicamentosas

Efectos de donepecilo sobre el metabolismo de otras drogas: no se han llevado a cabo estudios clínicos *in vivo* que determinen el efecto de donepecilo sobre el clearance de drogas metabolizadas por CYP3A4 (como cisaprida, terfenadina) o por CYP2D6 (como imipramina). Según estudios *in vitro*, donepecilo, a concentraciones clínicamente significativas, no ejerce inhibición de CYP2B6, CYP2C8 ni CYP2C19. Asimismo, no afecta la farmacocinética de teofilina, cimetidina, warfarina, digoxina ni ketocanazol.

Sin embargo, estudios *in vitro*, muestran un bajo índice de unión a estas enzimas. Dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas de donepecilo (164 nM), la probabilidad que se produzca interacción es baja. Se desconoce el potencial de inducción enzimática que pueda tener donepecilo.

Efectos de otras drogas sobre el metabolismo de donepecilo: ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6, respectivamente inhiben el metabolismo de donepecilo *in vitro*. El sig-

nificado clínico de esta inhibición se desconoce. Inductores de CYP3A4 y CYP2D6 (como fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían incrementar el índice de eliminación de donepecilo. La administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta el metabolismo de donepecilo.

Uso de donepecilo con agentes anticolinérgicos: debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa poseen el potencial de interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos.

Uso de donepecilo 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 betanecol), se puede esperar un efecto sinérgico.

Drogas con elevada unión a proteínas: estudios *in vitro* demostraron que, donepecilo en concentraciones de 0,3-10 µg/ml no afecta la unión de furosemida, digoxina y warfarina a la albúmina. Asimismo, la unión de donepecilo a la albúmina no se ve afectada por las mismas.

REACCIONES ADVERSAS:

Enfermedad de Alzheimer de leve a moderada:

Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del medicamento: el porcentaje de discontinuación en pacientes que recibieron siete días de tratamiento con 5 mg diarios para luego continuar con 10 mg diarios, fue superior al 13%.

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento, fueron: náuseas, diarrea y vómitos. **Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos:** con una frecuencia $\geq 5\%$ (dos veces la observada con placebo) e independientemente de la dosis, se han reportado: diarrea, náuseas, vómitos, calambres musculares, insomnio, fatiga y anorexia. Estas reacciones adversas, generalmente han sido de naturaleza transitoria (desaparecen durante el curso del tratamiento) y no han requerido reducción de la dosis.

Otras reacciones adversas registradas en estudios clínicos controlados: los signos y síntomas emergentes del tratamiento, 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 grupo placebo, fueron: **Generales:** cefalea, dolor de localización diversa, fatiga.

Cardiovasculares: síncope.

Digestivas: náuseas, diarrea, vómitos.

Hematológicas: equimosis.

Metabólicas y nutricionales: pérdida de peso, anorexia.

Musculoesqueléticas: calambres musculares, artritis.

Neurológicas: mareo, somnolencia.

Psiquiátricas: insomnio, depresión, sueños anormales.

Urogenitales: polaquiuria.

En términos generales las reacciones adversas se produjeron con mayor frecuencia en las mujeres y a medida que avanzaba la edad de los pacientes.

Enfermedad de Alzheimer severa:

Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del medicamento: el porcentaje de discontinuación en pacientes que recibieron durante siete días de tratamiento 5 mg diarios, para luego continuar con 10 mg diarios, fue superior al 12%.

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento, fueron: anorexia, náuseas, diarrea e infecciones en el tracto urinario.

Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos: con una frecuencia de al menos 5% (dos veces la observada con placebo) e independientemente de la dosis, se ha reportado: diarrea, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis. Estas reacciones adversas, generalmente han sido de naturaleza transitoria (desaparecen durante el curso del tratamiento) y no han requerido reducción de la dosis.

Reacciones adversas registradas en estudios clínicos controlados: los signos y síntomas emergentes del tratamiento, 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 grupo placebo, fueron: **Generales:** accidentes, infecciones, cefalea, dolor de espalda, dolor de pecho, fiebre.

Cardiovasculares: hipertensión, síncope.

Digestivas: náuseas, diarrea, vómitos.

Hematológicas: equimosis, hemorragias.

Metabólicas y nutricionales: deshidratación, anorexia, hiperlipidemia.

Neurológicas: mareo, somnolencia.

Psiquiátricas: insomnio, depresión, nerviosismo, alucinaciones, hostilidad, confusión, desórdenes de personalidad, labilidad emocional.

Urogenitales: incontinencia urinaria.

Dermatológicas: eczema.

Laboratorio: elevación de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa.

Otras reacciones adversas observadas durante estudios clínicos: las reacciones adversas que a continuación se detallan fueron clasificadas por sistema y en base a las siguientes definiciones: muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($> 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($> 1/10000$):

Digestivas: *Muy frecuentes:* diarrea, náuseas. *Frecuentes:* vómitos, molestias intestinales. *Poco frecuentes:* hemorragias gastrointestinales, úlcera gástrica y duodenal.

Generales: *Muy frecuentes:* dolor de cabeza. *Frecuentes:* fatiga, dolor.

Infecciones e infestaciones: *Frecuentes:* resfriado común.

Metabólicas y nutricionales: *Frecuentes:* anorexia.

Psiquiátricas: *Frecuentes:* alucinaciones, agitación, comportamiento agresivo, sueños anormales y pesadillas.

Neurológicas: *Frecuentes:* síncope, insomnio, mareo. *Poco frecuentes:* convulsiones. *Raras:* síntomas extrapiramidales. *Muy raras:* síndrome neuroléptico maligno.

Cardíacas: *Poco frecuentes:* bradicardia. *Raras:* bloqueo sinoau-

ricular, bloqueo auriculoventricular.

Dermatológicas: *Frecuentes:* erupción, prurito.

Musculoesqueléticas: *Frecuentes:* calambres. *Muy raras:* rabdomiolisis*.

Urogenitales: *Frecuentes:* incontinencia urinaria.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones: *Frecuentes:* accidentes.

Hepatobiliares: *Raras:* disfunción hepática que incluye hepatitis.

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

Reportes postcomercialización: además de las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos, desde la introducción de donepecilo en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): dolor abdominal, agitación, colecistitis, confusión, convulsiones, alucinaciones, bloqueo cardíaco, anemia hemolítica, hepatitis, hiponatremia, síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis, rash, rabdomiolisis, prolongación de QTc y torsión de puntas.

Parámetros de laboratorio: el tratamiento con donepecilo puede aumentar ligeramente la tasa plasmática de creatinquinasa muscular.

SOBREDOSIFICACION:

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. 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 atropina, pueden usarse como antídoto para la sobredosis con donepecilo. Se recomienda la administración intravenosa de sulfato de atropina, titulada para obtener el efecto deseado: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg i.v., 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 gluco-pirrolato. No se sabe si donepecilo y/o sus metabolitos pueden extraerse por diálisis (hemodíalisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano (Paraguay: acudir al centro Paraguayo de Toxicología Avda. Gral. Santos y F.R. Moreno Tel: 021 204 800)

PRESENTACION:

Doneclar 5:

Ecuador: Envases con 10 y 30 comprimidos recubiertos

Guatemala: envases con 30 comprimidos recubiertos.

Rep. Dominicana: Envases con 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos

Paraguay: Envases con 10, 20, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos

Comprimidos redondos, de color celeste, codificados en una cara con la inscripción D 5.

Doneclar 10:

Ecuador: Envases con 10 y 30 comprimidos recubiertos

Guatemala: envases con 30 comprimidos recubiertos.

Rep. Dominicana: Envases con 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos

Paraguay: Envases con 10, 20, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos

Comprimidos redondos, de color azul claro, codificados en una cara con la inscripción D 10.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente no mayor a 30°

“Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”.

Elaborado por Baliarda S.A, Buenos Aires-Argentina

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Ecuador: Importado por Baliarda S.A.

Doneclar 5: Reg. San. N° 28848-05-09

Doneclar 10: Reg. San. N° 28841-04-09

Rep. Dominicana: Distribuido por distribuidora Dres. Mallén Guerra S.A.

Doneclar 5: Reg. Sant. N°2009-0539

Doneclar 10: Reg. Sant. N° 2009-0705

Guatemala: Importado por Droguería Americana S.A

Doneclar 5: Reg. Sant. PF-52209-2015

Doneclar 10: Reg. Sant. PF-51866-2015

Paraguay: Importado y distribuido por Bioethic Pharma S.A.

Tacuary N°221, esq. Eligio Ayala, Asunción, Paraguay.

Tel.: 595 21 442032

Regente: Q.F. Andrea J. Paciello. Reg. Prof. 4637.

Venta autorizada por la DINAVIS.A.

Doneclar 5: R.S. N° 22837-01-EF

Doneclar 10: R.S. N° 22922-01-EF

Ultima revisión: Junio 2020

 **Baliarda S.A.**
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000190