

Endoclar 5 / 10

Donepecilo clorhidrato
5 / 10 mg



Expendio bajo receta archivada
Industria Argentina

Comprimidos recubiertos
Comprimidos recubiertos ranurados

FORMULA:

Endoclar 5:

Cada comprimido recubierto contiene:
Donepecilo clorhidrato 5 mg.

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

Endoclar 10:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Donepecilo clorhidrato 10 mg.

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

ACCION TERAPEUTICA:

Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa.

INDICACIONES:

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer leve a moderada.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

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. Clorhidrato de donepecilo inhibe esta enzima, con una potencia más de 1000 veces superior que la de 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 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 de 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 las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de donepecilo y la medida de la inhibición de la acetilcolinesterasa confirman que la tasa 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 o 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 77,3%, respectivamente.

FARMACOCINETICA

Absorción: 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 entre las 3 y 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 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.

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 clorhidrato de donepecilo.

Distribución: el volumen de distribución en el estado estacionario es de 12 l/kg. Clorhidrato de donepecilo se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas (principalmente a la albúmina). No se conoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepecilo. La distribución de clorhidrato de donepecilo en tejidos corporales no se ha estudiado suficientemente. Sin embargo, en un estudio de equilibrio de masa corporal, llevado a cabo en voluntarios masculinos sanos, 240 horas después de la administración de una dosis individual de 5 mg de clorhidrato de donepecilo marcado con C¹⁴, aproximadamente el 28% del donepecilo marcado no fue recuperado. Esto sugiere que clorhidrato de donepecilo y/o uno de sus metabolitos, pueden permanecer en el

cuerpo por más de 10 días. La relación promedio de concentraciones entre el líquido cefalorraquídeo y el plasma es de 15,7%.
Metabolismo / excreción: clorhidrato de donepecilo se excreta en la orina intacto y bajo la forma de múltiples metabolitos resultantes de la biotransformación hepática a través de CYP2D6 y 3A4 y posterior glucuronización. Dos de los cuatro metabolitos principales son activos. Después de la administración de una dosis única de 5 mg de clorhidrato de donepecilo marcado con C¹⁴ la radioactividad plasmática, expresada como un porcentaje de la dosis administrada, se recuperó en plasma como clorhidrato de donepecilo intacto (53%), 6-O-desmetildonepecilo (11%), con similar actividad que el donepecilo. Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada se recuperó en la orina y el 14,5% 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 clorhidrato de donepecilo declinan con una vida media aproximada de 70 hs. De la radioactividad recuperada en orina, 17% correspondió a clorhidrato de donepecilo.

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

Poblaciones especiales:

Edad: las concentraciones plasmáticas medias de clorhidrato de donepecilo, en pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer, son comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos.

Enfermedad renal: la enfermedad renal moderada a severa no afecta el clearance renal de clorhidrato de donepecilo, por lo que no resulta necesario ajustar la dosis.

Enfermedad hepática: luego de una dosis única, el clearance de clorhidrato de donepecilo disminuyó en un 20% en pacientes con cirrosis alcohólica estable.

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

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Dosis inicial: 5 mg diarios en una única toma diaria. El producto se administrará por vía oral por la noche antes de acostarse. La dosis de 5 mg se mantendrá durante un período de por lo menos un mes, transcurrido el cual las concentraciones de clorhidrato de donepecilo han alcanzado el estado estacionario y se pone de manifiesto la respuesta clínica al tratamiento. Transcurrido el período de adaptación de dosis de un mes a la dosis de 5 mg diarios, la dosis de donepecilo podrá aumentarse 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. Dosis superiores no han sido estudiadas clínicamente. 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.

Posologías especiales:

Pacientes ancianos: igual esquema posológico que en adultos jóvenes.

Pacientes con enfermedad hepática/renal: no es necesaria una adaptación de dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática 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:

Donepecilo puede administrarse con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a clorhidrato de donepecilo, a los derivados de la piperidina o a cualquier excipiente del producto. Embarazo y lactancia.

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 puede predecir la respuesta individual a donepecilo. No se ha investigado el uso de clorhidrato de donepecilo en pacientes con demencia de Alzheimer grave, con otro tipo de demencia, ni con otros tipos de deterioro de la memoria (por ej. deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

Anestesia: a través de su actividad anticolinesterásica, clorhidrato de 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 (por ejemplo, bradicardia). La posibilidad de estos efectos debe tenerse 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 o auriculoventricular. Se han registrado casos de síncope en asociación con el uso de

clorhidrato de donepecilo.

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 clorhidrato de donepecilo será necesario un control especial de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras gástricas (pacientes con antecedentes de úlcera o que reciben tratamientos concomitantes con antiinflamatorios no esteroideos). 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 gastrointestinal.

Como una consecuencia predecible de las propiedades farmacológicas de donepecilo, al igual que con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, pueden presentarse diarrea, náusea y vómitos, con mayor frecuencia con la dosis de 10 mg. En la mayoría de los casos estos efectos adversos han sido leves y transitorios (1 a 3 semanas de duración) y desaparecieron en el transcurso del tratamiento.

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.

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 del perfil de efectos adversos, parece poco probable que clorhidrato de 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.

PRECAUCIONES:

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 le 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 sobrevivencia 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 clorhidrato de 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.

Uso pediátrico: no se dispone de estudios adecuados y bien controlados que demuestren la inocuidad y eficacia de clorhidrato de donepecilo, en enfermedad alguna, en menores de 18 años.

Uso en geriatría: los estudios clínicos no revelaron una diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos entre los ancianos y los pacientes jóvenes.

Interacciones medicamentosas:

Efectos de clorhidrato de donepecilo sobre el metabolismo de otras drogas: no se han llevado a cabo estudios clínicos *in vivo* que determinen el efecto de clorhidrato de donepecilo sobre el clearance de drogas metabolizadas por el sistema CYP3A4 (por ej., cisaprida, terfenadina) o por CYP2D6 (por ej., imipramina). Sin embargo, los 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 clorhidrato de donepecilo.

Efectos de otras drogas sobre el metabolismo de clorhidrato de donepecilo: ketoconazol y quinidina, inhibidores de las isoenzimas CYP3A4 y 2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo de donepecilo *in vitro*. El significado clínico de esta inhibición se desconoce. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de donepecilo en un 36% aproximadamente. Estos y otros inhibidores de CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de donepecilo. Los inductores de las isoenzimas CYP3A4 y 2D6 (por ej. fenitoína, carbamecaina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían incrementar el índice de eliminación de clorhidrato de donepecilo. La administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta el metabolismo de clorhidrato de donepecilo.

Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, la asociación de donepecilo y los fármacos antes citados debe ser realizada con precaución.

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

REACCIONES ADVERSAS:

Con una frecuencia $\geq 5\%$, dos veces la frecuencia observada

con placebo, e independientemente de la dosis, se han reportado: diarrea, náusea, vómitos, calambres musculares, insomnio, fatiga y anorexia. Estos efectos adversos, generalmente han sido de naturaleza transitoria (desaparecen durante el curso del tratamiento) y no han requerido reducción de la dosis.

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: náusea, diarrea, vómito.

Reacciones adversas registradas en los estudios clínicos controlados: los signos y síntomas emergentes del tratamiento, registrados en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron clorhidrato de donepecilo en estudios clínicos controlados contra placebo y cuyo índice de frecuencia fue superior al de los pacientes asignados a los grupos placebo, fueron:

Generales: cefalea, dolor de localización diversa, astenia.

Sistema cardiovascular: síncope.

Sistema digestivo: náusea, diarrea, vómito, anorexia.

Sistema hemático y linfático: equimosis.

Metabolismo y nutrición: pérdida de peso.

Sistema musculo-esquelético: calambres musculares, artritis.

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

Sistema urogenital: polaquiuria.

Las reacciones adversas citadas reflejan la experiencia obtenida en estudios clínicos estrictamente controlados, en pacientes especialmente seleccionados. Estos índices de frecuencia no corresponden a los registrados en la clínica médica o en otros estudios clínicos, ya que las condiciones de uso, la conducta registrada y el tipo de pacientes tratados pueden diferir.

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

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos: las reacciones adversas que a continuación se detallan fueron clasificadas por sistema y en base a las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes (las que se observaron en por lo menos el 1% de los pacientes) y reacciones adversas infrecuentes (las que se observaron entre el 1% y el 0,1% de los pacientes). Estas reacciones adversas no necesariamente se encontraban relacionadas con el tratamiento con clorhidrato de donepecilo, y en la mayoría de los casos, se observaron con una frecuencia similar a la observada en los pacientes tratados con placebo en los estudios controlados.

Generales: Frecuentes: síndrome gripal, precordialgia, odontalgia.

Infrecuentes: fiebre, edema facial, edema periorbital, hernia, hernia hiatal, abscesos, celulitis, escalofríos, sensación de frío

generalizada, embotamiento, disminución de la atención.

Sistema cardiovascular: Frecuentes: hipertensión, vasodilatación, fibrilación auricular, sofocos, hipotensión.

Infrecuentes: angina de pecho, hipotensión ortostática, infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular (de primer grado), insuficiencia cardíaca congestiva, arteritis, bradicardia, enfermedad vascular periférica, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares, trombosis venosa profunda.

Aparato digestivo: Frecuentes: incontinencia fecal, hemorragia gastrointestinal, inflamación, epigastralgia.

Infrecuentes: eructos, gingivitis, aumento del apetito, flatulencia, abscesos periodontales, coleditiásis, diverticulitis, sialorrea, sequedad bucal, gastritis, colon irritable, edema de lengua, malestar epigástrico, gastroenteritis, elevación de transaminasas, hemorroides, íleo, ictericia, melena, polidipsia, úlcera duodenal, úlcera estomacal.

Sistema endocrino: Infrecuentes: diabetes mellitus, bocio.

Sistema hemolinfático: Infrecuentes: anemia, trombocitopenia, eosinofilia.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Frecuentes: deshidratación. Infrecuentes: gota, hipokalemia, aumento de CPK, hiperglucemia, aumento de peso, aumento de LDH.

Aparato musculo-esquelético: Frecuentes: fractura ósea.

Infrecuentes: debilidad muscular, fasciculaciones musculares, dolor muscular.

Sistema nervioso: Frecuentes: ideas delirantes, temblor, irritabilidad, parestesia, agresividad, vértigo, ataxia, aumento de la libido, inquietud, crisis de llanto, nerviosismo, afasia.

Infrecuentes: ACV, hemorragia intracraneana, ataque isquémico transitorio, inestabilidad emocional, neuralgias, sensación de frío (localizada), paranoia, espasmos musculares, disforia, trastornos de la marcha, hipertonia, hipokinesia, neurodermitis, adormecimiento (localizado), disartria, disfasia, hostilidad, disminución de la libido, melancolía, retraimiento emocional, nistagmo.

Aparato respiratorio: Frecuentes: disnea, dolor de garganta, bronquitis. Infrecuentes: epistaxis, alteración en la secreción nasal, neumonía, hiperventilación, congestión pulmonar, sibilancias, hipoxia, faringitis, pleuresía, colapso pulmonar, apnea del sueño, ronquidos.

Piel y anexos: Frecuentes: prurito, diaforesis, urticaria.

Infrecuentes: dermatitis, eritema, decoloración de la piel, hiperqueratosis, alopecia, dermatitis fungosa, herpes zoster, hirsutismo, estrías, sudores nocturnos, úlceras cutáneas.

Sentidos especiales: Frecuentes: cataratas, irritación de los ojos, visión borrosa. Infrecuentes: xerostomía, glaucoma, blefaritis, hemorragia retiniana, hemorragia conjuntival, manchas oculares, otalgia, tinnitus, hipoacusia, otitis externa y media, zumbido en los oídos, vértigo al movimiento, disgeusia.

Aparato genitourinario: Frecuentes: incontinencia urinaria, nicturia.

Infrecuentes: disuria, hematuria, urgencia miccional, metrorragia, cistitis, enuresis, hipertrofia prostática, pielonefritis, obstrucción urinaria, fibroadenosis mamaria, enfermedad fibroquistica de las mamas, mastitis, piuria, insuficiencia renal, vaginitis.

Reportes post-comercialización:

Además de las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos, desde la introducción de donepecilo en el mercado se han reportado los siguientes eventos adversos (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.

Parámetros de laboratorio:

El tratamiento con clorhidrato de 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 clorhidrato de donepecilo. Se recomienda la administración intravenosa de sulfato de atropina, titulado para obtener el efecto deseado: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg por 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 clorhidrato de donepecilo y/o sus metabolitos pueden extraerse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-2247 / 4962-6666

Hospital Posadas:

(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES:

Endoclar 5:

Envases con 30 comprimidos recubiertos.



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

Endoclar 10:

Envases con 30 comprimidos recubiertos ranurados.



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

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.610

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

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

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última revisión: Noviembre 2007



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

4208605