



DONEPRIL®

Donepezilo HCl

Vía oral

FÓRMULAS	DONEPRIL® 5 Comprimido recubierto	DONEPRIL® 10 Comprimido recubierto
Donepezilo HCl	5 mg	10 mg
Excipientes c.s.p	1 comp.	1 comp.

DESCRIPCIÓN

El **donepezilo** (en forma de clorhidrato) es un inhibidor reversible de la colinesterasa con una estructura química diferente de la de otros inhibidores derivados de la acridina como la tacrina y la rivastigmina. El donepezilo muestra una afinidad unas 1000 veces mayor hacia la colinesterasa que hacia la butirilesterasa y está desprovisto de hepatotoxicidad. Además, el donepezilo muestra menos reacciones adversas que la tacrina por tener una mayor afinidad que esta hacia el sistema nervioso central. Adicionalmente, su larga semi-vida plasmática permite tratamientos de una sola dosis al día. El donepezilo ha mostrado la misma eficacia clínica que otros inhibidores de la colinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Aunque el donepezilo no altera la prognosis a largo plazo de la enfermedad de Alzheimer, parece retardar su institucionalización.

INDICACIONES

DONEPRIL® está indicado en el tratamiento de la demencia moderada asociada a la enfermedad de Alzheimer u otras demencias: (enfermedad de Pick, demencia de cuerpos de Lewy).

POSOLOGÍA

Las dosis recomendadas son de 5 mg/día en una única dosis. Las dosis de 10 mg no parecen suponer mayores ventajas en general, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de estas dosis más altas si son bien toleradas. Dado que el estado de equilibrio se alcanza sólo al cabo de 15 días, no incrementar las dosis hasta que hayan transcurrido unas 4 semanas de tratamiento. Las dosis máximas, tanto para adultos como para ancianos son de 10 mg al día.

En los pacientes con insuficiencia hepática puede estar ligeramente reducida la eliminación del donepezilo, aunque no parecen ser necesarios reajustes en las dosis. En los pacientes con insuficiencia renal, las dosis de donepezilo deben ser ajustadas de acuerdo con los siguientes criterios:

CrCl > 22 ml/min: No se requieren reajustes.

CrCl < 22 ml/min: sobre la base de un estudio en un número limitado de pacientes con severa insuficiencia renal, no parecen ser necesarios reajustes en las dosis.

CONTRAINDICACIONES

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo a las directrices aceptadas (p. ej.: DSM IV, ICD 10). El tratamiento con donepezilo solamente debe iniciarse si hay un cuidador disponible para que controle regularmente la toma del fármaco por el paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de donepezilo debe ser reevaluado de forma regular. La interrupción brusca del tratamiento debe ser evitada para evitar un súbito declive de la función cognitiva o un aumento de las alteraciones sobre el comportamiento.

La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico. No se puede predecir la respuesta individual a donepezilo. No se ha investigado el uso de donepezilo en

pacientes con demencia de Alzheimer grave, con otros tipos de demencia, ni con otros tipos de deterioro de la memoria (p. ej.: deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

Anestesia: el donepezilo, como inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Procesos cardiovasculares: debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con enfermedad del seno u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular. Puede quedar exacerbada la hipotensión y producirse síncope. Sin embargo, los estudios clínicos realizados ponen en evidencia que el donepezilo rara vez induce bradicardia, incluso en presencia de otras medicaciones que también reducen la frecuencia cardíaca.

Procesos gastrointestinales: los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma concomitante, deben ser controlados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los estudios clínicos con donepezilo no demostraron un incremento, con relación al placebo, en la incidencia de úlceras pépticas o de hemorragias gastrointestinales.

Aparato genitourinario: aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo, los colinomiméticos pueden causar la obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

Procesos neurológicos.

Convulsiones: se cree que los colinomiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las convulsiones pueden ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. Aunque raras veces se han observado convulsiones con el donepezilo, se recomienda precaución al administrar este fármaco a pacientes predispuestos (pacientes con traumas craneoencefálicos, presión intracraneal u otras condiciones metabólicas inestables). Los efectos colinérgicos incrementados por el donepezilo pueden aumentar los síntomas de la enfermedad de Parkinson

Procesos pulmonares: debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva. Debe evitarse la administración de donepezilo concomitantemente con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Procesos hepáticos: el donepezilo debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. El aclaramiento de donepezilo mostró estar reducido en un 20% en 10 pacientes con cirrosis alcohólica en comparación con los sujetos normales.

Clasificación de la FDA de riesgo en el embarazo

El donepezilo está clasificado dentro de la categoría C de riesgo para el embarazo. No se conoce el riesgo para el feto. Tampoco se sabe si el fármaco se excreta en la leche materna y por lo tanto si su administración durante la lactancia no está aconsejada.

EFFECTOS ADVERSOS

El donepezilo es bien tolerado por regla general a las dosis de 5 mg/día. Con las dosis de 10 mg/día, el porcentaje de pacientes que tuvo que discontinuar el tratamiento por efectos secundarios severos ascendió al 13%. La mayor parte de los efectos secundarios son de naturaleza colinérgica y son dosis dependientes.

Los acontecimientos adversos más frecuentes (incidencia > 5% y dos veces la frecuencia de placebo en pacientes tratados con 10 mg/día) fueron: diarrea, calambres musculares, anorexia, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio. La náusea/vómitos fueron los efectos secundarios que más frecuentemente obligaron a discontinuar el tratamiento. Otros acontecimientos adversos frecuentes (incidencia >5% y > placebo) fueron: dolor de cabeza, dolor, accidentes, resfriado común, trastorno abdominal y mareos. Se observaron casos poco frecuentes de síncope, equimosis, bradicardia, bloqueo sinoauricular y auriculoventricular. Se han comunicado anomalías psiquiátricas, incluyendo alucinaciones, agitación y conducta agresiva, que desaparecieron con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

En los pacientes tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa se suelen observarse pérdidas de peso de 1 a 1.5 kg.

Otras reacciones adversas, observadas en < 1% de los pacientes son agresión, afasia, ataxia, fibrilación auricular, visión borrosa, bronquitis, cataratas, dolor torácico, deshidratación, diaforesis, disnea, dolor epigástrico, incontinencia fecal, hipertensión, hipotensión, aumento de la libido, irritabilidad, nerviosismo,

nocturia, urticaria y vértigo, entre otras. No existen datos que relacionen directamente estas reacciones adversas con el tratamiento con donepezilo.

No se observaron anomalías importantes en los parámetros de laboratorio, excepto los pequeños incrementos en las concentraciones séricas de la creatinincinasa muscular.

INTERACCIONES

Otros inhibidores de la colinesterasa (por ejemplo, la rivastigmina, tacrina) pueden producir efectos farmacológicos aditivos cuando se administran concomitantemente con donepezilo. Esto también es cierto para simpaticomiméticos como el betanecol.

El donepezilo puede interferir con los efectos de los antimuscarínicos. El donepezilo potencia la acción de acetilcolina en el SNC por lo que fármacos con propiedades anticolinérgicas centrales como la atropina, bengtropina, y trihexifenidilo son antagonistas farmacológicos del donepezilo y no se deben administrar concomitantemente. La moderada actividad anticolinérgica de la olanzapina puede interferir con los efectos de fármacos como el donepezilo.

La eliminación del donepezilo puede aumentar con la administración concomitante de algunos inductores de las isoenzimas hepáticas como las CYP2D6 y CYP3A4. Entre los inductores de una o ambas isoenzimas se encuentran: los inhibidores de la proteasa antiretroviral, los barbituratos (por ejemplo el fenobarbital), la carbamazepina, dexametasona, fosfenitoína, modafinilo, fenitoína, pioglitazona, rifamicinas (por ej., rifabutina, rifapentina, rifampina), la hierba de San Juan (Hypericum perforatum) y la troglitazona. No se han determinado los efectos clínicos de estas interacciones sobre la eficacia del donepezilo. Los pacientes que reciban estos medicamentos deberán ser vigilados por si tuviera lugar una pérdida de eficacia del donepezilo.

El ketoconazole ha mostrado, in vitro, inhibir el metabolismo del donepezilo al inhibir la isoenzima CYP3A4. Otros inhibidores de la CYP3A4 incluyen la dalfopristina; quinupristina, diltiazem, eritromicina, itraconazole, nefazodona, y verapamilo. Esta lista no incluye todos los agentes que han mostrado inhibir la CYP3A4 y tampoco se ha determinado la significancia clínica de esta interacción.

Los estudios de farmacocinética han demostrado que el donepezilo no es afectado por la administración simultánea de cimetidina, un potente inhibidor de la CYP3A4 y otras isoenzimas hepáticas del grupo CYP450. La quinidina ha mostrado, in vitro, inhibir el metabolismo del donepezilo al inhibir la isoenzima hepática CYP2D6. Otros inhibidores del metabolismo de la CYP2D6 son la amiodarona, desipramina, propafenona, y algunos antidepresivos selectivos de la recaptación de la serotonina. Esta lista no incluye todos los agentes conocidos capaces de ocasionar una potente inhibición de la CYP2D6. No se han determinado las consecuencias clínicas de esta interacción.

La fluoxetina, paroxetina, y sertralina son potentes inhibidores de la isoenzima hepática CYP2D6 y su administración concomitante con el donepezilo puede ocasionar importantes aumentos de los niveles plasmáticos de este último, aumentando la incidencia de efectos secundarios de tipo colinérgico. Se han publicado al menos dos casos de interacciones entre paroxetina y donepezilo: se observaron reacciones adversas gastrointestinales, insomnio, confusión y agitación cuando se añadió paroxetina a una terapia con donepezilo. Los efectos secundarios desaparecieron al reducir las dosis de donepezilo o al discontinuar el tratamiento con ambos fármacos. Tanto la fluoxetina como la fluvoxamina, dos antidepresivos de la misma familia, inhiben la isoenzima hepática CYP3A4 y pueden tener interacciones con el metabolismo del donepezilo.

Los anestésicos locales pueden antagonizar los efectos de los inhibidores de la colinesterasa al inhibir la transmisión neuronal en el músculo esquelético, especialmente cuando se usan en grandes dosis. La relajación muscular producida por la succinilcolina puede ser prolongada cuando este fármaco se administra al mismo tiempo que un inhibidor de la colinesterasa como el donepezilo. Si se utilizan juntos durante una operación quirúrgica puede producirse una depresión respiratoria como consecuencia de un prolongado bloqueo neuromuscular. Otros bloqueantes neuromusculares pueden interactuar con el donepezilo de forma similar.

Los AINES pueden ocasionar efectos farmacodinámicos aditivos sobre el tracto digestivo cuando se añaden a fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa, produciendo intolerancias sobre el tracto gastrointestinal. Aunque los AINES pueden suprimir la actividad de la microglía, lo cual puede, a su vez, retrasar un proceso inflamatorio neurodegenerativo, no hay evidencias hasta la fecha de un efecto sinérgico entre los AINES y los inhibidores de la acetilcolinesterasa

Estudios "in vitro" sugieren que el donepezilo no interfiere con la unión a las proteínas plasmáticas de la digoxina o de la warfarina. De igual forma, el donepezilo se une en una pequeña extensión a las enzimas oxidativas hepáticas por lo que es poco probable que interfiera con el metabolismo hepático de otras medicaciones.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Anestesia, acentúa relajación muscular tipo succinilcolina. Alteraciones de conducción cardíaca supraventricular. Antecedentes de asma, de enfermedad Pulmonar obstructiva, de enfermedad Ulcerosa o concomitante con AINE. Exacerban o inducen síntomas extrapiramidales. Riesgo de convulsiones y de obstrucción de vías urinarias bajas. Riesgo de s. neuroléptico maligno, si se desarrollan síntomas indicativos de s. neuroléptico maligno, interrumpir tratamiento. Riesgo de rabdomiólisis, más frecuente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis.

MEDIDAS ADOPTADAS EN CASO DE INTOXICACIÓN

En caso de intoxicación acudir al centro médico más cercano. Como en cualquier caso de sobredosis, se deben utilizar medidas de soporte general. La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa puede resultar en una crisis colinérgica caracterizada por náuseas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. El aumento de la debilidad muscular es una posibilidad y puede causar la muerte si los músculos respiratorios están involucrados. Los anticolinérgicos terciarios tales como atropina se pueden utilizar como un antídoto para la sobredosis donepezilo.

Se recomienda sulfato de atropina intravenosa con una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg IV y con dosis posteriores en base a la respuesta clínica. Se han reportado con otros colinomiméticos respuestas atípicas en la presión arterial y la frecuencia cardíaca cuando se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios tales como glicopirrolato. No se sabe si el donepezilo o sus metabolitos se pueden eliminar por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o la hemofiltración).

Los signos relacionados con la dosis toxicidad en animales incluyen movimientos espontáneos reducidos, posición boca abajo, paso tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, respiración deprimida, salivación, miosis, temblores, fasciculaciones y menor temperatura de la superficie del cuerpo.

PRESENTACIONES

DONEPRIL® 5: se presenta en caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

DONEPRIL® 10: se presenta en caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Protéjase de la luz. Conservar a temperatura ambiente entre 15°C- 30°C. Protegido de la humedad.

LEYENDA DE PROTECCIÓN

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños. Venta bajo receta médica.

FABRICANTE

Laboratorios de Aplicaciones Médicas, S.A. Santo Domingo, República Dominicana.

