

Lupracil

Donepecilo Clorhidrato 5mg-10mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

LUPRACIL/DONEPECILO CLORHIDRATO 5mg:

Donepecilo clorhidrato 5mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Povidona K30; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Polietilenglicol 400; Dióxido de titanio; Azul FD&C N°1, laca aluminica.

LUPRACIL/DONEPECILO CLORHIDRATO 10mg:

Donepecilo clorhidrato 10mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Povidona K30; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Polietilenglicol 400; Dióxido de titanio; Amarillo FD&C N° 10, laca aluminica.

ACCION TERAPEUTICA

Fármacos contra la demencia; anticolinesterásicos.

(Código ATC: N06DA02)

INDICACIONES

LUPRACIL/DONEPECILO CLORHIDRATO está indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de carácter leve, moderada y severa.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA

El Clorhidrato de Donepecilo es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa.

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.

El Clorhidrato de Donepecilo mejora la función colinérgica mediante el aumento de la concentración de acetilcolina inhibiendo en forma reversible su hidrólisis por la acetilcolinesterasa.

No hay evidencia de que el Clorhidrato de Donepecilo altera el curso del proceso de demencia subyacente.

FARMACOCINETICA

La farmacocinética del Clorhidrato de Donepecilo es lineal en el rango de dosis 1-10mg administrado una vez al día. La absorción del fármaco no se ve afectada por los alimentos.

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan alrededor de las 3 horas posteriores a la administración.

La vida media de eliminación es de aproximadamente 70 horas. Tras la administración de dosis únicas diarias múltiples, se acumula en el plasma y alcanza el estado estacionario dentro de los 15 días del inicio del tratamiento.

El volumen de distribución en estado estacionario es 12-16 L/kg. Se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas. El Donepecilo se excreta por orina en forma inalterada y como metabolitos.

Es ampliamente metabolizado por CYP2D6 y CYP3A4 a 4 metabolitos principales de los cuales 2 son farmacológicamente activos, y una serie de metabolitos menores, no todos ellos identificados. Tras la administración de Donepecilo marcado con C14, la radioactividad plasmática, expresada como % de la dosis administrada, se presentó como Donepecilo inalterado (53%) y como 6-O-desmetildonepecilo, metabolito con actividad similar al Donepecilo (11%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada, se recuperó en la orina (17% como Donepecilo inalterado), y el 15% se recuperó en las heces.

El examen del efecto del genotipo CYP2D6 en pacientes con Alzheimer mostró diferencias en los valores de clearance entre los subgrupos. En comparación con los metabolizadores rápidos, los metabolizadores lentos tenían un clearance 31,5% más lento y los metabolizadores ultrarrápidos 24% más rápido. Estos resultados sugieren que CYP2D6 tiene un papel menor en el metabolismo del Donepecilo.

La raza y el género no tienen influencia clínicamente significativa en la farmacocinética del Donepecilo.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática: estudios en pacientes con cirrosis alcohólica estable mostraron una disminución del clearance del Donepecilo en un 20% respecto a los pacientes sanos.

Insuficiencia renal: estudios en pacientes con enfermedad renal moderada a severa no mostraron diferencias significativas en el clearance de Donepecilo, respecto a pacientes sanos.

Pacientes ancianos: si bien estudios evidenciaban una disminución del clearance del Donepecilo con el incremento de la edad, esta disminución no se considera clínicamente significativa.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos/ ancianos:

Dosis inicial: 5mg/día en una única dosis por la noche, antes de acostarse. Puede administrarse con o sin alimentos. Mantener este esquema terapéutico durante 4-6 semanas, con el fin de evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y permitir que se alcancen las concentraciones plasmáticas del estado estacionario.

Luego de este período, si el médico lo considera conveniente, puede aumentarse la dosis a 10mg/día en dosis única.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Clorhidrato de Donepecilo, a derivados de la piperidina, o a algún otro componente de la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome Neuroléptico Maligno:

El síndrome neuroléptico maligno (SNM), una condición potencialmente mortal, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles elevados de creatina fosfoquinasa, se ha reportado que ocurre muy raramente en asociación con Donepecilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos concomitantes. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, debe interrumpirse el tratamiento.

Anestesia:

Al ser el Donepecilo un inhibidor de la colinesterasa, puede acentuar la relajación muscular de tipo succinilcolina, durante la anestesia.

Efectos cardiovasculares:

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden provocar efectos vagotónicos en los nódulos sinoauricular y atrioventricular. Este efecto puede manifestarse como bradicardia o bloqueo cardíaco en pacientes con y sin alteraciones de la conducción cardíaca subyacente conocida. Han sido reportados casos de síncope.

Efectos gastrointestinales:

A raíz de su efecto farmacológico, el Donepecilo puede provocar diarrea, náuseas y vómitos. Estos trastornos, en caso de ocurrir, lo hacen más frecuentemente con las dosis de 10mg/día que con la de 5mg/día. Aunque en la mayoría de los casos, estos efectos son leves y desaparecen con el uso continuado de entre una a tres

semanas, los pacientes deben ser observados de cerca al inicio del tratamiento y después de aumentar la dosis.

Debido al aumento de la actividad colinérgica, también puede aumentar la secreción gástrica. Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar síntomas de hemorragia gastrointestinal activa u oculta, especialmente aquellos con mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, los que tienen antecedentes de úlcera o que reciben fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES) concurrentemente.

Estudios clínicos en dosis de 5 mg/día a 10 mg/día no han demostrado ningún aumento, con respecto a placebo, en la incidencia de úlcera péptica o sangrado gástrico.

Efectos genitourinarios:

Aunque no se ha observado en ensayos clínicos, los fármacos colinérgicos pueden causar obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

Efectos neurológicos:

Si bien las drogas colinérgicas tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas, la actividad convulsiva también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Efectos respiratorios:

Debido a sus acciones colinérgicas, los inhibidores de la colinesterasa deberán administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Interacciones:

Efectos de otras drogas sobre el metabolismo del Donepecilo: Ketoconazol y quinidina, inhibidores de la CYP3A4 y CYP2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo del Donepecilo *in vitro*. La relevancia clínica de estos efectos es desconocida.

Inductores de la CYP3A4 (p.ej: fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina, fenobarbital) pueden aumentar la tasa de eliminación del Donepecilo.

Un efecto sinérgico se puede esperar cuando inhibidores de la colinesterasa se administran simultáneamente con succinilcolina, agentes bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos tales como betanecol.

Efectos del Donepecilo sobre el metabolismo de otras drogas: No se han detectado efectos del Donepecilo sobre la farmacocinética de la teofilina, cimetidina, warfarina, digoxina y ketoconazol.

Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa pueden interferir con la actividad de medicación anticolinérgica.

Inhibidores de la CYP2D6, reducen levemente el clearance de Donepecilo; debido a que la participación de la CYP2D6 en el

metabolismo del Donepecilo es baja.

Estudios demostraron que el metabolismo del Donepecilo no se ve significativamente afectado por la administración concurrente de digoxina o cimetidina.

Estudios *in vitro* han demostrado que el Donepecilo no afecta ni es afectado en su unión a proteínas plasmáticas por otras drogas con alta ligadura proteica, como furosemida, digoxina y warfarina.

Carcinogénesis- Mutagénesis- Trastornos de la fertilidad:

Estudios con Donepecilo en animales no han demostrado efectos teratogénicos ni carcinogénicos. Tampoco efectos sobre la fertilidad.

Embarazo:

Categoría C.

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre los efectos del Donepecilo en humanos. No debe utilizarse Donepecilo durante el embarazo, a menos que el potencial beneficio supere el potencial riesgo.

Lactancia:

Se desconoce si el Donepecilo es excretado por leche materna, por lo que no deberá ser administrado durante la lactancia. Si el médico considera necesaria su utilización suspenderá la lactancia.

Uso en pediatría:

La seguridad y eficacia del Donepecilo en niños no ha sido establecida.

Uso en geriatría:

No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del Donepecilo ni en las reacciones adversas reportadas entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS

Incidencia en Estudios Clínicos Controlados:

Asociadas a la discontinuación del tratamiento:

Las reacciones adversas más comúnmente observadas, que ocurrieron en al menos un 2% de los pacientes y en dos o más veces la incidencia observada en los pacientes con placebo, que motivaron la discontinuación del tratamiento fueron: náuseas, vómitos y diarrea, para la dosis de 10mg/día.

Asociadas al uso de Donepecilo:

Las reacciones adversas más comunes, que ocurrieron en al

menos 5% de los pacientes que reciben 10 mg/día y dos o más veces la incidencia observada en los pacientes con placebo, se predice en gran medida por los efectos colinérgicos del Donepecilo: náuseas, diarrea, insomnio, vómitos, calambres musculares, fatiga y anorexia. Estas reacciones adversas fueron de intensidad leve y desaparecieron durante el tratamiento continuado sin la necesidad de modificar la dosis.

Hay pruebas que sugieren que la frecuencia de estos eventos adversos comunes puede verse afectada por la tasa de titulación. Las reacciones adversas más comunes, que ocurrieron en al menos 2% de los pacientes para los cuales la tasa de incidencia fue mayor que con placebo, fueron:

Generales: cefalea, dolores, fatiga.

Sistema cardiovascular: síncope.

Sistema digestivo: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia.

Sistema hemático y linfático: equimosis.

Sistema metabólico y nutricional: pérdida de peso.

Sistema musculoesquelético: calambres musculares, artritis.

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

Sistema urogenital: micción frecuente.

En general, los eventos adversos fueron más frecuentes en el sexo femenino y la edad avanzada

Otros efectos adversos observados durante estudios clínicos, se clasifican en frecuentes cuando ocurrieron en más del 1% de los pacientes, poco frecuentes, cuando ocurrieron entre 1% y 0,1%, raras, cuando ocurren entre 0,1% y 0,01%, y muy raras, cuando ocurrieron en < 0,01%. Estas reacciones adversas no están necesariamente relacionadas con el tratamiento con Donepecilo y en la mayoría de los casos se observaron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con placebo:

Generales: frecuentes: influenza, dolor de pecho, dolor de muelas; poco frecuentes: fiebre, edema facial, edema periorbital,

Sistema cardiovascular: frecuentes: hipertensión, vasodilatación, fibrilación auricular, sofocos, hipotensión; poco frecuentes: angina de pecho, hipotensión postural, infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, arteritis, bradicardia, enfermedad vascular periférica, taquicardia supraventricular, trombosis venosa profunda.

Sistema digestivo: frecuentes: incontinencia fecal, hemorragia gastrointestinal, distensión abdominal, dolor epigástrico; poco frecuentes: gastritis, gastroenteritis, ictericia, melena, úlcera duodenal, úlcera gástrica.

Sistema endócrino: poco frecuentes: diabetes mellitus, bocio.

Sistema hemático y linfático: poco frecuentes: anemia, trom-

bocitemia, trombocitopenia, eosinofilia, eritrocitopenia.

Sistema metabólico y nutricional: frecuentes: deshidratación; poco frecuentes: gota, hipokalemia, aumento de la creatinina, náuseas, hiperglucemia, aumento de lactato deshidrogenasa.

Sistema musculoesquelético: frecuentes: fracturas óseas; poco frecuentes: debilidad muscular; muy raras: Rbdomiólisis (independientemente del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha asociación temporal con el inicio del tratamiento con Donepecilo o el aumento de la dosis).

Sistema nervioso: frecuentes: delirio, temblor, irritabilidad, parestesia, agresión, vértigo, ataxia, aumento de la libido, inquietud, llanto anormal, nerviosismo, afasia; poco frecuentes: accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal, ataque isquémico transitorio, neuralgia, espasmos musculares, disforia, alteración de la marcha, hipertonia, hipocinesia, entumecimiento (localizado), paranoia, disartria, disfasia, hostilidad, disminución de la libido, aislamiento emocional, nistagmo; muy raras: síndrome neuroléptico maligno.

Sistema respiratorio: frecuentes: disnea, dolor de garganta, bronquitis; poco frecuentes: epistaxis, neumonía, hiperventilación, congestión pulmonar, sibilancias, hipoxia, faringitis, pleuritis, colapso pulmonar, apnea del sueño.

Piel y apéndices: frecuente: prurito, sudoración, urticaria; poco frecuentes: decoloración de la piel, hiperqueratosis, alopecia, dermatitis, herpes zoster, hirsutismo, úlceras dérmicas.

Órganos de los sentidos: frecuentes: cataratas, irritación ocular, visión borrosa; poco frecuentes: sequedad ocular, glaucoma, dolor de oído, disminución de la audición, hemorragia retiniana, otitis externa, otitis media, hemorragia conjuntival.

Sistema urogenital: frecuentes: incontinencia urinaria, nicturia; poco frecuentes: disuria, hematuria, metrorragia, cistitis, enuresis, hipertrofia de próstata, pielonefritis, dificultad para orinar, fibroadenosis mamaria, mastopatía fibroquística, mastitis, piuria, insuficiencia renal, vaginitis.

SOBREDOSIFICACION

La sobredosificación con inhibidores de la colinesterasa puede derivar en crisis colinérgicas, caracterizadas por náuseas severas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. Existe la posibilidad de aumento de la debilidad muscular, que puede resultar fatal si están involucrados los músculos respiratorios.

Estudios de toxicidad relacionados con la dosis en animales informaron los siguientes síntomas: reducción de los movimientos espontáneos, posición en decúbito prono, marcha tambaleante,

lagrimeo, convulsiones clónicas, depresión respiratoria, salivación, miosis, temblores, fasciculación y disminución de la temperatura de la superficie corporal.

Tratamiento:

En caso de sobredosis, deben utilizarse medidas generales de apoyo. Pueden utilizarse anticolinérgicos terciarios como sulfato de atropina a una dosis inicial de 1,0 a 2,0mg IV, y dosis posteriores, de acuerdo a la respuesta clínica. Se han reportado respuestas atípicas en la presión arterial y la frecuencia cardíaca con otros coliniméticos cuando se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios, como glicopirrolato.

Se desconoce si el Clorhidrato de Donepecilo y/o sus metabolitos pueden ser eliminados por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01)4962-6666/2247 Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777 Hospital Fernández: (01) 4801-7767

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

LUPRACIL/DONEPECILO CLORHIDRATO 5mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

LUPRACIL/DONEPECILO CLORHIDRATO 10mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente (15 a 30°C), en su envase original y al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Fecha de última revisión: Marzo 2020

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°: 58.147

Dirección Técnica: Mauricio González—Farmacéutico

ROSPAW

Santos Dumont 4744 (1427) Ciudad de Buenos Aires