

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DAZOLIN 23 SR

COMPRESIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 23 mg

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Donepecilo clorhidrato 23 mg

Excipientes: Hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio, macrogol, talco, dióxido de titanio, colorante FD y C Amarillo N°6 Laca Aluminica, oxido de hierro rojo.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
07 NOV 2012	
N° Ref.:	BE317713/11
N° Registro:	F-19651/12
Firma Profesional:	

FARMACOLOGIA:

Se ha demostrado que la enfermedad de Alzheimer está asociada con una disminución relativa de la actividad del sistema colinérgico en la corteza cerebral y otras áreas del cerebro. Los estudios sugieren que donepecilo clorhidrato ejerce su efecto terapéutico, mejorando la función colinérgica en el sistema nervioso central. Esto es logrado mediante el aumento de la concentración de acetilcolina a través de la inhibición reversible de la acetilcolinesterasa.

Donepecilo clorhidrato es un inhibidor reversible y específico de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro.

Se ha demostrado que la inhibición de la acetilcolinesterasa en los glóbulos rojos provocada por donepecilo clorhidrato correlaciona estrechamente con los efectos alcanzados en la corteza cerebral. Además, una correlación significativa fue demostrada entre los niveles plasmáticos de donepecilo clorhidrato, la inhibición de la acetilcolinesterasa y los cambios en el ADAS-cog, una escala sensible y bien validada, la cual examina la función cognitiva, incluyendo memoria, orientación, atención, razonamiento, lenguaje y praxis.

FARMACOCINETICA:

Absorción: La velocidad y magnitud de la absorción de los comprimidos de donepecilo no son influenciados por la ingesta de alimentos, por lo cual pueden administrarse con o sin los alimentos.

Basado en el análisis farmacocinético de las concentraciones plasmáticas de donepecilo medidas en pacientes con enfermedad de Alzheimer después de la administración oral, la concentración plasmática máxima para los comprimidos de donepecilo de 23 mg se alcanza en aproximadamente 8 horas, en comparación con 3 horas para los comprimidos de donepecilo 10 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas fueron casi dos veces mayor para los comprimidos de donepecilo de 23 mg que para los comprimidos de donepecilo de 10 mg.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DAZOLIN 23 SR
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 23 mg

Distribución: Después de la administración de dosis múltiples, el donepecilo se acumula en el plasma 4 a 7 veces, y el estado de equilibrio es alcanzado dentro de 15 días. El volumen de distribución en el estado estacionario es de 12 a 16 L/kg.

Su unión a las proteínas es alta, se une a las proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente el 96%, principalmente a las albúminas (75%) y a la glicoproteína ácida del tipo $\alpha 1$ (alrededor del 21%), en el rango de concentración de 2 a 1000 ng/ml.

Metabolismo: El donepecilo es excretado intacto en la orina y es ampliamente metabolizado a cuatro metabolitos principales, dos de los cuales son reconocidos como activos y una serie de metabolitos secundarios, los cuales no todos han sido identificados. El metabolismo se realiza a través de las isoenzimas citocromo P450 CYP2D6 y CYP3A4, con la posterior glucuronidación. Después de la administración de donepecilo marcado con C^{14} , la radioactividad en el plasma, expresada como un porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente inicialmente como donepecilo inalterado (53%) y como 6-O-desmetil donepecilo (11%); se ha reportado que este metabolito inhibe a la acetilcolinesterasa en el mismo grado que donepecilo in vitro y se encuentra en el plasma en concentraciones iguales a aproximadamente el 20% de donepecilo.

Eliminación: La vida media de eliminación de donepecilo es de aproximadamente 70 horas y el clearance plasmático aparente (Cl/E) es 0,13 a 0,19 L/h/Kg.

Después de la administración de donepecilo marcado, la radioactividad recuperada a través de un periodo de 10 días fue aproximadamente 57% en la orina (17% como droga inalterada) y 15% en las heces; 28% fue irrecuperable, lo cual sugiere que donepecilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el cuerpo por más días.

Insuficiencia hepática: En un estudio de 10 pacientes con cirrosis alcohólica estable, la eliminación de donepecilo se redujo un 20% respecto a 10 pacientes sanos igualados por sexo y edad.

Insuficiencia renal: En un estudio de 11 pacientes con insuficiencia renal moderada a severa ($Cl_{cr} < 18 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) el clearance de donepecilo no difiere del de 11 pacientes sanos igualados por sexo y edad.

Edad: No se ha realizado un estudio farmacocinético formal para relacionar la edad con las diferencias en la farmacocinética de donepecilo. El análisis farmacocinético de los pacientes, sugiere que la eliminación de donepecilo disminuye con la edad. Los pacientes de 65 años de edad comparados con los de 90 años, tienen una disminución el 17% en el clearance, mientras que los de 40 años de edad tienen un aumento del 33% en el clearance. El efecto de la edad sobre el clearance de donepecilo, puede no ser significativo clínicamente.

Sexo y raza: No hay estudios específicos de farmacocinética realizados para investigar los

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DAZOLIN 23 SR
COMPRESIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 23 mg

efectos del sexo y la raza sobre la disposición de donepecilo. Sin embargo, el análisis farmacocinético retrospectivo y el análisis farmacocinético de las concentraciones plasmáticas de donepecilo medidos en pacientes con Alzheimer indican que el sexo y la raza (japoneses y caucásicos) no afectan el clearance de donepecilo en un grado importante.

Peso corporal: Se ha observado una relación entre el peso corporal y el clearance. En el rango de peso corporal de 50 kg a 110 kg, el clearance aumentó de 7,77 L/h a 14,04 L/h, con un valor de 10 L/h para personas con 70 kg.

Medicamentos altamente unidos a proteínas plasmáticas: Los estudios de desplazamiento de medicamentos se han realizado in vitro entre este medicamento que es altamente unido (96%) y otros fármacos tales como furosemida, digoxina y warfarina. Donepecilo en concentraciones de 0,3 a 10 microgramos/mL no afecta a la unión de furosemida (5 microgramos/mL), digoxina (2 ng/mL) y warfarina (3 microgramos/mL) a la albúmina humana. Del mismo modo, la unión de donepecilo a la albúmina humana no se vio afectada por la furosemida, digoxina y warfarina.

INDICACION:

Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de naturaleza moderada a severa.

POSOLOGIA:

Modo de Administración: La vía de administración es oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua en la noche, justo antes de acostarse y pueden ser administrados con o sin los alimentos.

Los comprimidos deben tragarse enteros, no deben ser masticados, triturados, o divididos, porque esto puede aumentar su velocidad de absorción.

Dosis habitual en adultos y ancianos: 23 mg una vez al día.

Observación: La dosis de 23 mg una vez al día puede ser administrada una vez que los pacientes hayan estado en tratamiento durante al menos 3 meses con una dosis de 10 mg una vez al día.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DAZOLIN 23 SR
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 23 mg

CONTRAINDICACIONES:

Este producto está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a donepecilo clorhidrato, derivados de piperidina o a cualquiera de los componentes de la formulación.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Se sugiere que el tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- **Embarazo:** No se han realizado estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas.
La administración oral de donepezilo en 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 [DMRH] de 23 mg/día sobre una base de mg/m²) y 10 mg/kg/día (aproximadamente 7 veces la DMRH sobre una base de mg/m²), respectivamente.
Donepecilo debe utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.
- **Lactancia:** No se sabe si donepecilo es excretado en la leche materna, por lo tanto, no se recomienda su uso en mujeres en período de lactancia.
- **Uso en pediatría:** No se han realizado estudios apropiados sobre la relación de edad y los efectos de donepecilo en la población pediátrica, ya que este medicamento no está destinado al uso en niños.
- **Uso geriátrico:** La enfermedad de Alzheimer es un trastorno que se presenta principalmente en personas mayores de 55 años de edad. Los datos reportados en estudios indican que no hubieron diferencias clínicamente significativas en la mayoría de los eventos adversos reportados por los grupos de pacientes ≥ 65 años de edad y <65 años.
- **Condiciones cardiovasculares:** Los inhibidores de la colinesterasa, tales como donepecilo, pueden tener efectos vagotónicos sobre los nodos sinoauricular o auriculoventricular. Este efecto puede manifestarse como bradicardia o bloqueo cardíaco en pacientes con o sin anomalías conocidas, subyacentes de la conducción cardíaca. Se han reportado episodios de síncope asociados al uso de donepecilo.
- Donepecilo, como inhibidor de la colinesterasa, probablemente exagere la relajación muscular de tipo succinilcolina durante la anestesia.
- Como una consecuencia previsible de las propiedades farmacológicas de donepecilo, se ha demostrado que produce diarrea, náuseas y vómitos. Estos efectos, cuando se producen, aparecen con mayor frecuencia en los pacientes que toman 10 mg/día que en los que toman 5 mg/día y más frecuentemente con la dosis de 23 mg que con la dosis de 10 mg. En la mayoría de los casos, estos efectos han sido leves y transitorios, a veces de

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DAZOLIN 23 SR
COMPRESIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 23 mg

una a tres semanas y se han resuelto durante el uso continuado de donepecilo, los pacientes deben ser observados de cerca en el inicio del tratamiento y después de los aumentos de dosis.

- **Úlcera péptica o sangrado gastrointestinal:** Los inhibidores de la colinesterasa pueden aumentar la secreción de ácido gástrico debido al aumento de la actividad colinérgica, por lo tanto, esta condición puede ser exacerbada. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para los síntomas de sangrado gastrointestinal activo u oculto, especialmente en aquellos pacientes en mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa o aquellos que reciben simultáneamente fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- **Pérdida de Peso:** La pérdida de peso ha sido informada como un evento adverso en el 4,7% de los pacientes tratados con una dosis de 23 mg/día de donepecilo comparado con el 2,5% de los pacientes tratados con 10 mg/día.
- **Condiciones Neurológicas:** Se piensa que los colinomiméticos tienen la capacidad de provocar ataques convulsivos generalizados, sin embargo, la actividad convulsiva también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.
- **Condiciones genitourinarias:** Aunque no se observó en los ensayos clínicos de donepecilo, los colinomiméticos pueden causar obstrucción en la salida de la vejiga.
- **Condición pulmonar:** Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución en pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución durante el uso de este producto, ya que puede producir mareos o somnolencia. Se debe recomendar a los pacientes que tengan precaución al conducir vehículos, operar maquinarias pesadas o realizar cualquier actividad peligrosa durante la terapia con este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

- **Incidencias más frecuentes:** Náusea, diarrea, vómitos, anorexia, mareos, disminución de peso, fatiga (cansancio o debilidad no habituales), insomnio, calambres musculares. Estos efectos fueron a menudo de intensidad leve a moderada.
- **Incidencias menos frecuentes:** Sueños anormales; artritis (dolor, rigidez o inflamación de las articulaciones); constipación; equimosis; micción frecuente; cefalea; depresión mental; dolor; somnolencia; síncope (desmayos); pérdida de peso.
- **Incidencias raras:** Alasia; ataxia; fibrilación atrial; hinchazón; visión borrosa; bronquitis; cataratas; dolor epigástrico o del pecho; deshidratación; diaforesis; disnea; irritación ocular; incontinencia fecal; sangramiento gastrointestinal; accesos de calor; hipertensión o hipotensión; aumento de la libido; cambios mentales o conductuales (incluyendo, llantos anormales, agresión, decepción, irritabilidad, nerviosismo o inquietud); nocturia, parestesia, faringitis; prurito; temblor; infección tracto respiratorio

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DAZOLIN 23 SR
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 23 mg

alto; incontinencia urinaria; infecci3n del tracto urinario; urticaria; vasodilataci3n; v3rtigo.

INTERACCIONES:**Efecto de donepecilo en el metabolismo de otros f3rmacos**

- Ning3n estudios in vivo ha investigado el efecto de donepecilo en la eliminaci3n de f3rmacos metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo cisaprida, terfenadina) o CYP2D6 (por ejemplo imipramina). Sin embargo, en estudios in vitro se muestra una baja tasa de uni3n a estas enzimas (promedio de K_i 50-130 μ M), lo cual indica una baja probabilidad de interferencia dadas las concentraciones plasm3ticas terap3uticas de donepecilo (164 nM).

No se conoce si donepecilo tiene alg3n potencial para la inducci3n de estas enzimas. Estudios farmacocin3ticos formales evaluaron el potencial de donepecilo para la interacci3n con teofilina, cimetidina, warfarina, digoxina y ketoconazol. No se observaron efectos de donepecilo en la farmacocin3tica de estos f3rmacos.

Efecto de otros f3rmacos sobre el metabolismo de donepecilo clorhidrato:

- Los estudios de interacci3n del f3rmaco llevados a cabo in vitro demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de la CYP3A4 y de la CYP2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de donepecilo clorhidrato. No se conoce si hay un efecto cl3nico de la quinidina. Por lo tanto, 3stos y otros inhibidores de la CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de la CYP2D6, como fluoxetina podrian inhibir el metabolismo de donepecilo clorhidrato. En un estudio cruzado de 7 d3as en 18 voluntarios sanos, el ketoconazol (200 mg una vez al d3a) aument3 significativamente las concentraciones medias de donepecilo (5 mg una vez al d3a) (AUC_{0-74} y la C_{max}) en un 36%. La relevancia cl3nica de este aumento de concentraci3n se desconoce.
- Uso con anticolin3rgicos: Debido a su mecanismo de acci3n, los inhibidores de la colinesterasa (donepecilo clorhidrato) tienen el potencial de interferir con la actividad de medicamentos anticolin3rgicos.
- Uso con colin3rgicos y otros inhibidores de la colinesterasa: Se puede esperar un efecto sin3rgico cuando donepecilo clorhidrato u otros inhibidores de colinesterasa se administran concomitantemente con succinilcolina, f3rmacos bloqueadores neuromusculares o agonistas colin3rgicos (ej. betanecol).
- Un peque1o efecto de los inhibidores de CYP2D6 se identific3 en un an3lisis farmacocin3tico de las concentraciones plasm3ticas de donepecilo medidas en pacientes con enfermedad de Alzheimer. El clearance de donepecilo fue reducido en aproximadamente un 17% en pacientes que toman 10 o 23 mg de donepecilo en combinaci3n con un inhibidor conocido de la CYP2D6. Este resultado es consistente con la conclusi3n de que el CYP2D6 es una v3a metab3lica menor del donepecilo.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DAZOLIN 23 SR
COMPRESIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 23 mg

- Los inductores de la CYP2D6 y CYP3A4 (por ejemplo fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían aumentar la velocidad de eliminación de donepecilo. El alcohol también puede reducir los niveles de donepecilo clorhidrato.
- Estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo de donepecilo no se ve afectado significativamente por la administración concomitante de digoxina o cimetidina

SOBREDOSIS:

La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa puede causar crisis colinérgica caracterizada por náuseas, vómitos, aumento de la salivación, aumento de la sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. El aumento de la debilidad muscular es una posibilidad y puede producir la muerte si los músculos respiratorios están involucrados.

Al igual que en cualquier caso de sobredosis, las medidas de apoyo deben ser utilizadas.

Tratamiento de la sobredosis:

Los anticolinérgicos terciarios, como la atropina, pueden usarse como antídoto para la sobredosis con donepecilo. Se recomienda la administración intravenosa de una dosis titulada de sulfato de atropina para obtener el efecto deseado: la dosis inicial habitual es 1 a 2 mg por vía IV, con dosis subsiguientes basadas en la respuesta clínica. Se han registrado respuestas atípicas en la presión arterial y la frecuencia cardíaca cuando se han administrado otros colinomiméticos junto con anticolinérgicos cuaternarios, tales como el glicopirrolato. No se sabe si donepecilo y/o sus metabolitos pueden ser removidos por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

PRESENTACION:

Envases con xxx comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en un lugar fresco y seco, a no más de 30° C y fuera del alcance de los niños.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DAZOLIN 23 SR
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 23 mg

BIBLIOGRAFIA

- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I., Eds. Thomson Micromedex, Massachusetts, U.S.A., 2007, Donepezil (Systemic). p. 1150-1153, Revised on 01/07/2005.
- "Drug (a) FDA, Center for Drug Evaluation and Research", FDA Approved Drug Products, Label Information, Label approved on: 12/02/2010 for ARICEPT (donepezil hydrochloride), NDA no 021720.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022568s004,020690s033,021720s006lbl.pdf

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**