

ERANZ®

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
(Comprimidos de Clorhidrato de Donepecilo)

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
SUBDEPTO REGISTRO
UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS

17 AGO 2009

Nº Ref. 2770/09

Nº Registro: F-859/08

Firma Profesional: _____

FÓRMULA

Cada comprimido de 5 mg contiene:

Clorhidrato de donepecilo 5 mg, Los ingredientes inactivos son: Lactosa anhidra, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, y estearato de magnesio. Revestimiento polimérico Opadry Blanco YS-1-18134-A contiene hipromelosa, talco, macrogol 3000 y dióxido de titanio E 171.

Cada comprimido de 10 mg contiene:

Clorhidrato de donepecilo 10 mg. Los ingredientes inactivos son: Lactosa anhidra, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, y estearato de magnesio. Revestimiento polimérico Opadry Amarillo YS-1-12700-A contiene hipromelosa, talco, macrogol 8000 y dióxido de titanio E 171, óxido de hierro amarillo E 172.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

El clorhidrato de donepecilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa

INDICACIONES

Los comprimidos de clorhidrato de donepecilo están indicados para el tratamiento sintomático de la demencia tipo Alzheimer ~~y demencia vascular (demencia asociada con enfermedad cerebrovascular)~~ leve, moderadamente severa y severa. El diagnóstico de demencia tipo Alzheimer deberá establecerse según las recomendaciones aceptadas (por ejemplo, DSM IV, ICD 10).^{1,2}

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El clorhidrato de donepecilo es un inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. El clorhidrato de donepecilo es un inhibidor más de 1000 veces más potente de esta enzima que de la butirilcolinesterasa, enzima que se encuentra presente principalmente fuera del sistema nervioso central.³⁹

En los pacientes con demencia de Alzheimer que participaron en los estudios clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5 mg ó 10 mg de clorhidrato de donepecilo produjo una inhibición en estado de equilibrio dinámico de la actividad de la acetilcolinesterasa (medida en las membranas eritrocíticas) del 63,6% y 77,3%, respectivamente.^{5,6} La inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en los eritrocitos por el donepecilo demostró correlacionarse con los cambios en la ADAS-Cog, una escala de gran precisión que evalúa determinados aspectos cognitivos.^{3,40} No se ha estudiado el potencial del donepecilo para alterar el curso evolutivo de la neuropatología subyacente.

Estudios clínicos de pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderadamente severa incluyeron un análisis a los 6 meses de tratamiento con clorhidrato de donepecilo en el que se empleó una combinación de tres criterios de eficacia: la ADAS-Cog, la Impresión de Cambios Basada en la Entrevista con el Clínico con

Intervención de la persona que cuida al paciente (CIBIC+ - medición de la función global) y los Dominios Agrupados de las Actividades Cotidianas de la Escala de Clasificación de la Demencia Clínica (CDR - medición de la capacidad de desempeño social, en el hogar, y distracciones y cuidado personal).³

Se consideró que los pacientes que cumplieron con los criterios señalados más abajo respondieron al tratamiento.

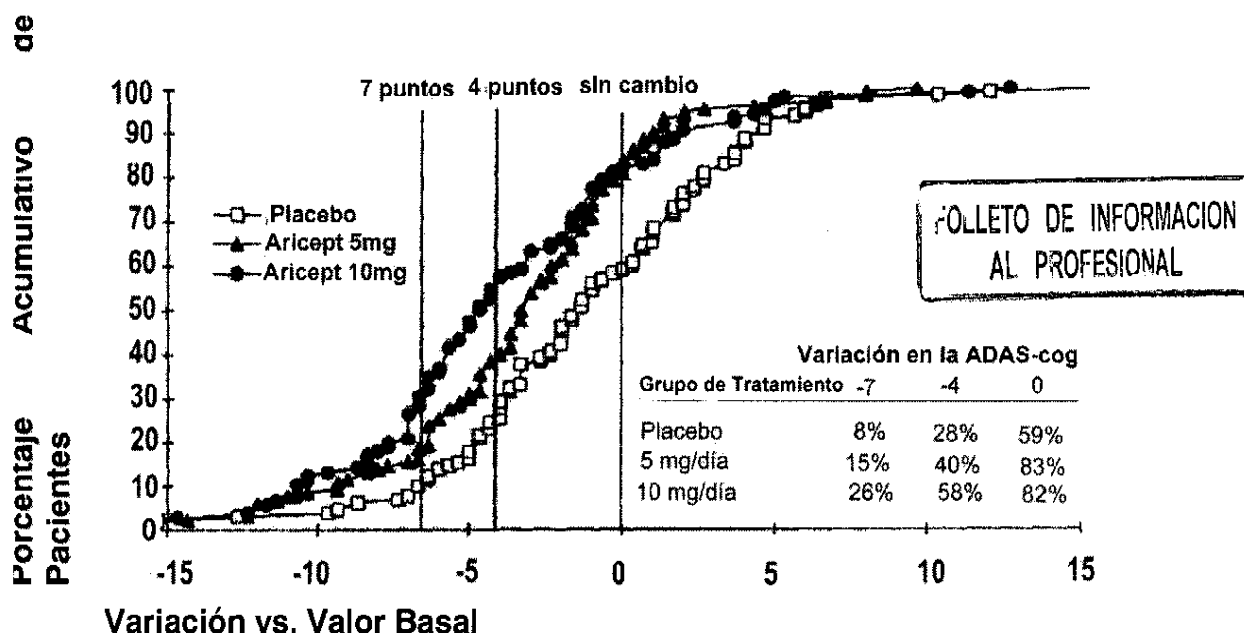
Respuesta = Mejoría de la ADAS-Cog de por lo menos 4 puntos
 Ausencia de deterioro de la CIBIC +
 Ausencia de deterioro en los Dominios Agrupados de las Actividades Cotidianas de la CDR

	% de Respuesta	
	Población por Intención de Tratar n=365	Población para Evaluación n=352
Grupo de Placebo	10%	10%
Grupo de donepecilo 5 mg	18%*	18%*
Grupo de donepecilo 10 mg	21%*	22%**

* p<0.05; ** p<0.01

El donepecilo produjo un incremento dosis dependiente estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes con respuesta terapéutica.

Figura 1. Porcentaje Acumulativo de Pacientes que Completaron 24 Semanas de Tratamiento Doble-Ciego con Variaciones Especificadas vs. los Puntajes Basales de la ADAS-Cog

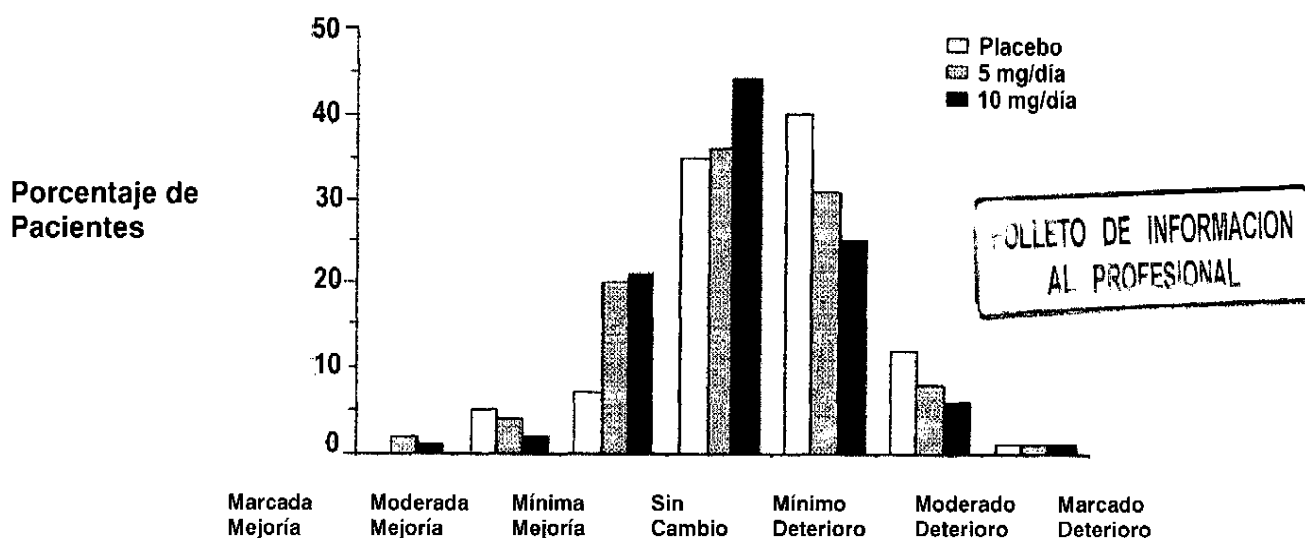


El porcentaje de pacientes distribuidos al azar que completaron el estudio fueron: Placebo 80%, 5 mg/día 85% y 10 mg/día 68%.

Las curvas demuestran que tanto los pacientes asignados al placebo como al clorhidrato de donepecilo presentan un amplio margen de respuestas, pero que los

grupos de tratamiento activo tienden a mostrar mejorías más significativas. Una curva de un tratamiento eficaz se desplazará a la izquierda de la curva del placebo, mientras que un tratamiento ineficaz o perjudicial se superpondrá o se desplazará hacia la derecha de la curva del placebo, respectivamente.

Figura 2. Distribución de Frecuencia de los Puntajes de la CIBIC+ a la Semana 24



Puntaje de la CIBIC+

La Figura 2 es un histograma de la distribución de frecuencia de los puntajes de la CIBIC + alcanzados por los pacientes asignados a cada uno de los 3 grupos de tratamiento que completaron 24 semanas del mismo. Las diferencias medias droga-placebo fueron de 0,35 unidades y 0,39 unidades en los grupos de pacientes tratados con 5 mg/día y 10 mg/día de clorhidrato de donepecilo, respectivamente. Las diferencias fueron estadísticamente significativas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos activos.

Enfermedad de Alzheimer Severa

Estudio sueco de 24 semanas.

La efectividad de Eranz como un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer severa es demostrada por los resultados de un estudio clínico randomizado, doble ciego, placebo controlado, conducido en Suecia (Estudio de 24 semanas) en pacientes con probable o posible enfermedad de Alzheimer diagnosticada por los criterios NINCDS-ADRDA y DSM-IV, MMSE: rango de 1 – 10. Doscientos cuarenta y ocho (248) pacientes con enfermedad de Alzheimer severa fueron randomizados a clorhidrato de donepecilo o placebo. Para los pacientes randomizados a Eranz, el tratamiento fue iniciado con 5 mg una vez al día por 28 días y luego incrementado a 10 mg una vez al día. Al final del período de 24 semanas de tratamiento, el 90,5 % de los pacientes tratados con Eranz estaban recibiendo dosis de 10 mg. La edad media de los pacientes fue 84,9 años con un rango de 55 a 99. Aproximadamente el 77 % de los pacientes fueron mujeres y 23 % hombres. Casi todos los pacientes eran caucásicos. Probable Enfermedad de Alzheimer fue diagnosticada en la mayoría de los pacientes (83,6% de los pacientes tratados con Eranz y 84,2% de los pacientes tratados con placebo).

Medidas del Resultado del Estudio

La efectividad del tratamiento con Eranz fue determinado usando una estrategia de evaluación dual del resultado que evaluó la función cognitiva usando un instrumento diseñado para pacientes más dañados y función general a través de una evaluación de un cuidador calificado. Este estudio demostró que los pacientes con Eranz experimentaron una mejoría significativa de ambas medidas comparadas al placebo.

La habilidad de Eranz de mejorar el desempeño cognitivo fue evaluado con la Batería de daño Severo (Severe Impairment Battery, SIB). La SIB, un instrumento multifuncional ha sido validado para la evaluación de la función cognitiva en pacientes con demencia moderada a severa. La SIB evalúa aspectos selectivos del funcionamiento cognitivo, incluyendo elementos como memoria, lenguaje, orientación, atención, praxis, habilidad visioespacial, construcción e interacción social. El rango de puntaje del SIB es de 0 a 100, cuyos puntajes más bajos indican mayor daño cognitivo.

La función diaria fue evaluada usando el Estudio Cooperativo Modificado de Enfermedad de Alzheimer del Registro de las Actividades de la Vida Diaria en Enfermedad de Alzheimer Grave (ADCS-ADL-Severo). El ADCS-ADL severo es derivado del Estudio Cooperativo de Enfermedad de Alzheimer del Registro de las Actividades de la Vida Diaria, el cual es una batería amplia de preguntas ADL usadas para medir las capacidades funcionales de los pacientes. Cada ítem ADL es clasificado desde el nivel más alto de desempeño independiente a la pérdida completa. El ADCS-ADL severo es un subconjunto de 19 puntos, incluyendo la valoración de los pacientes en la habilidad de comer, vestirse, bañarse, usar el teléfono, viajar, y desarrollar otras actividades de la vida diaria, el que ha sido validado para la evaluación de los pacientes con demencia moderada a severa. EL ADCS-ADL- severo tiene un rango de puntaje de 0 a 54, con los puntajes más bajos indicando un mayor daño funcional. El investigador realiza el registro entrevistando a la persona que cuida del enfermo (cuidador), en este caso un miembro del staff de enfermeras, familiar con conocimiento del funcionamiento del paciente.

Efectos en el SIB: La figura 3 muestra el curso de tiempo para el cambio desde la línea base en el puntaje SIB para el tratamiento de los 2 grupos luego de las 24 semanas de estudio. A las 24 semanas de tratamiento la principal media en el cambio del puntaje SIB para pacientes tratados con Eranz comparado con placebo fue de 5,9 unidades. El tratamiento con Eranz fue estadísticamente significativamente superior al placebo.

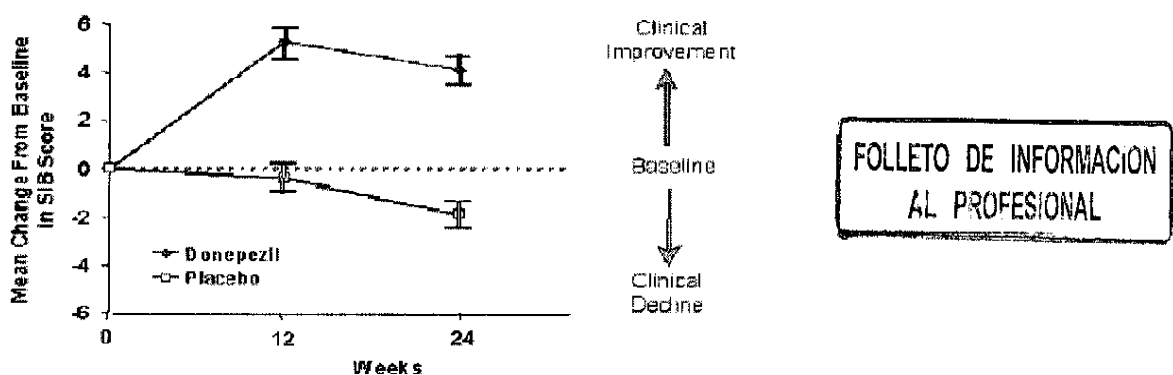


Figura 3. Curso de tiempo del cambio desde la línea base en puntaje SIB en pacientes que completaron las 24 semanas de tratamiento.

La figura 4 ilustra los porcentajes acumulativos de pacientes de cada uno de los dos grupos de tratamiento quienes alcanzaron la medida de mejoría en puntaje SIB mostrado en el eje X. Mientras que los pacientes asignados a ambos tratamientos, Eranz y a placebo tienen un amplio rango de respuestas, las curvas muestran que el grupo de Eranz es más cercano a mostrar una mayor mejoría en el funcionamiento cognitivo.

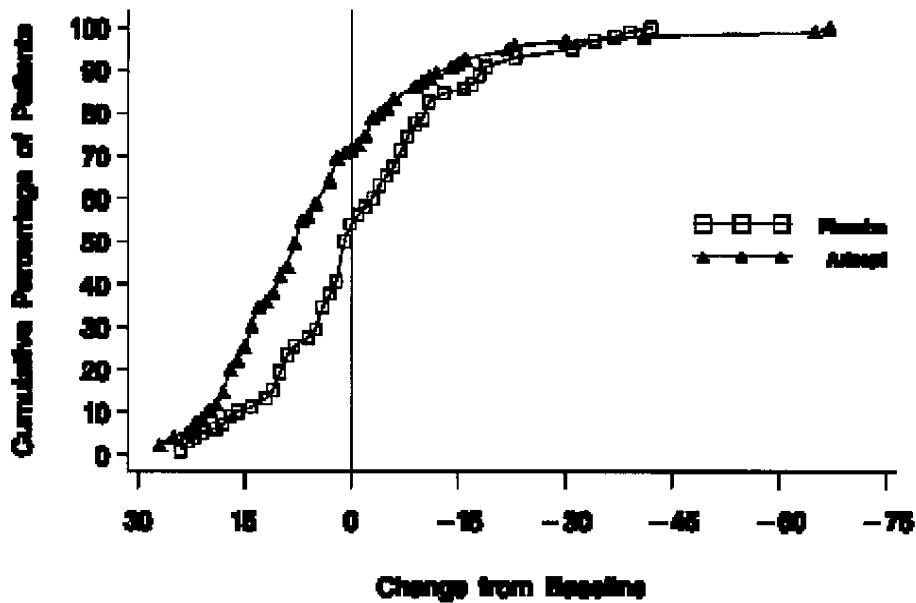


Figura 4. Porcentaje acumulativo de pacientes completando las 24 semanas de tratamiento, doble ciego, con cambios particulares desde la línea base en los puntajes SIB.

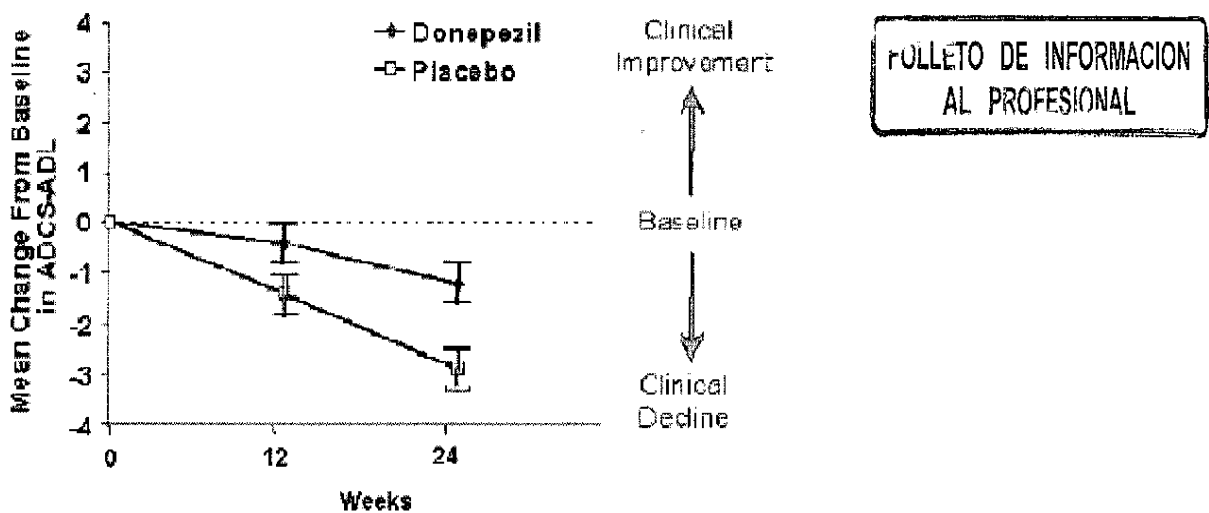
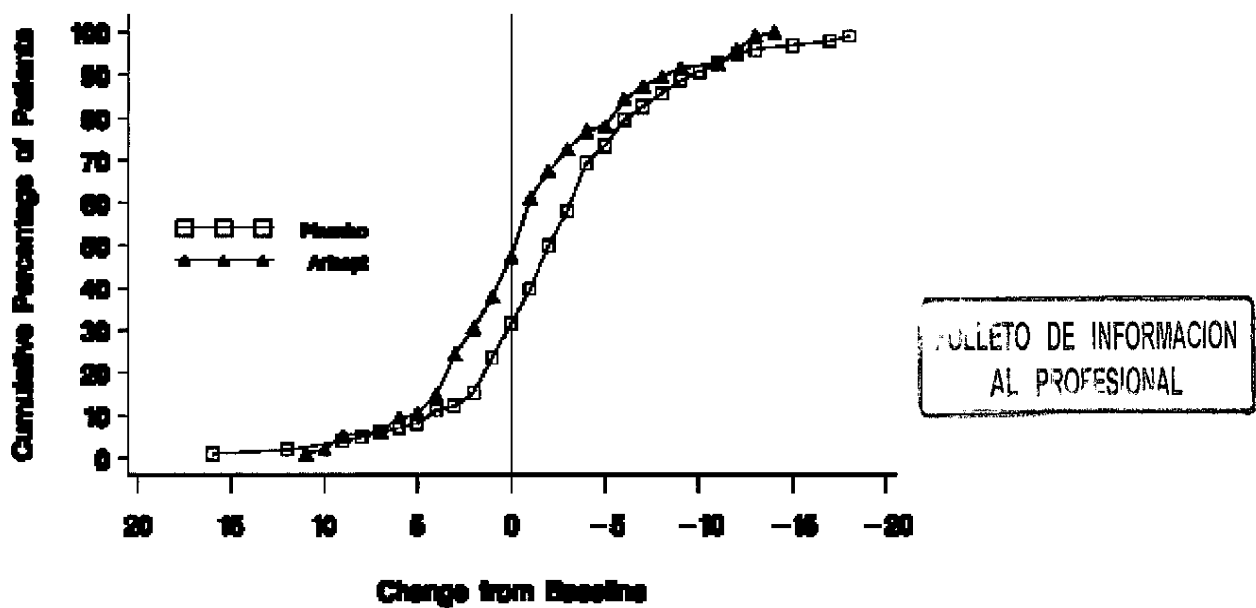


Figura 5. Curso de tiempo del cambio en el puntaje desde la línea base en ADCS-ADL-severo en pacientes que cumplieron las 24 semanas de tratamiento.

Efectos en el ADCS-ADL-Severo: La figura 5 ilustra el curso del tiempo para el cambio desde el puntaje en línea base del ADCS-ADL Severo para pacientes en los dos grupos de tratamiento a las 24 semanas del estudio. Después de 24 semanas de tratamiento, la diferencia media en el cambio de puntaje ADCS-ADL-Severo para pacientes tratados con Eranz comparado a los pacientes tratados con placebo fue de 1,8 unidades. El tratamiento con Eranz fue estadísticamente significativamente superior al placebo.

La figura 6 muestra los porcentajes acumulativos de pacientes de cada grupo de tratamiento con cambios especificados desde la línea base en los puntajes ADCS-ADL-Severo. Mientras que ambos pacientes asignados a Eranz y placebo tienen un amplio rango de respuestas, las curvas demuestran que el grupo con Eranz es más probable mostrar un menor declive o una mejoría.



Estudio Japonés de 24 Semanas

En un estudio de 24 semanas de duración, conducido en Japón, 325 pacientes con enfermedad de Alzheimer Severa fueron randomizados a dosis de 5 mg/día o 10 mg/día de donepecilo administrados una vez al día o placebo. Los pacientes randomizados al tratamiento con Donepecilo alcanzaron sus dosis asignadas por titulación, comenzando con 3 mg/día y extendiéndolo a un máximo de 6 semanas. 248 pacientes completaron el estudio con proporciones similares de pacientes que completaron el estudio en cada grupo de tratamiento. La medida de eficacia primaria para este estudio fueron los SIB y CIBIC Plus.

A las 24 semanas de tratamiento, se observó diferencias en el tratamiento estadísticamente significativas entre los 10 mg/día de donepecilo y placebo, tanto en SIB como en CIBIC Plus. La dosis de 5 mg/día de donepecilo demostró una

superioridad estadísticamente significativa para el placebo en el SIB, pero no en el CIBIC plus.

Estudio Multinacional en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer Severa

Un estudio multinacional, multicéntrico, randomizado, doble ciego, placebo controlado, de grupos paralelos de 24 semanas de duración en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa también fue conducido. Un total de 343 sujetos fueron randomizados, 176 a donepecilo y 167 a placebo. Los sujetos recibieron 5 mg de donepecilo (de liberación inmediata) diariamente por las 6 primeras semanas, seguidos de 10 mg de donepecilo por el resto de la fase doble ciego del estudio.

El donepecilo fue estadísticamente significativamente superior al placebo en el puntaje SIB en el punto final para ambas poblaciones en el ITT LOCF (LS diferencia media de 5,32 puntos; $P=0,0001$). En el CIBIC Plus, la diferencia favoreció al tratamiento de donepecilo pero no alcanzó significancia estadística ($P=0,0905$). Sin embargo luego de colapsar la escala de 7 puntos a una de 3 puntos (Mejorado, sin cambios o empeorado), se encontró diferencias estadísticamente significativas favoreciendo al grupo de donepecilo comparado con el grupo placebo para ambas poblaciones en el ITT LOCF ($P=0,0156$)

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente 3 a 4 horas después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva aumentan en proporción con la dosis. La vida media de eliminación final es de aproximadamente 70 horas. Por lo tanto, la administración de múltiples dosis únicas diarias deriva en una aproximación gradual al estado de equilibrio. El estado de equilibrio se alcanza dentro de las 2 a 3 semanas de iniciado el tratamiento. Una vez alcanzado el estado de equilibrio, las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de donepecilo y la correspondiente actividad farmacodinámica muestran escasa variabilidad durante el curso del día.^{41,42,43}

Los alimentos no afectaron la absorción del clorhidrato de donepecilo.⁴⁴

Distribución

Alrededor del 95% del donepecilo se liga a las proteínas plasmáticas humanas.⁴³ En un estudio de equilibrio estático llevado a cabo en voluntarios masculinos sanos, 240 horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de clorhidrato de donepecilo marcado con C^{14} , aproximadamente el 28% de la droga radiomarcada permaneció sin ser recuperada. Esto sugiere que el donepecilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo por más de 10 días.⁴⁵

Metabolismo y Excreción

El donepecilo se metaboliza por vía hepática y la vía principal de eliminación de la droga madre y de sus metabolitos es la renal, recuperándose en la orina el 79% de la dosis y el 21% restante en las heces. Además, el compuesto madre, el donepecilo, es el producto predominante de eliminación en la orina. Los metabolitos principales del donepecilo incluyen al M1 y M2 (vía *O*-desalquilación e hidroxilación), M11 y M12 (vía glucuronización del M1 y M2, respectivamente), M4 (vía hidrólisis) y el M6 (vía *N*-oxidación).⁴⁵

Las concentraciones plasmáticas de donepecilo declinan con una vida media de aproximadamente 70 horas.^{41,42}

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

El sexo, la raza y los antecedentes de tabaquismo no afectan en forma clínicamente significativa las concentraciones plasmáticas del donepecilo. La farmacocinética del donepecilo no ha sido formalmente estudiada en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, los niveles plasmáticos medios en pacientes se correlacionan estrechamente con los de voluntarios sanos.

Poblaciones especiales

Enfermedad hepática: en un estudio con 10 pacientes con cirrosis alcohólica estable, la depuración de **clorhidrato de donepecilo** disminuyó en un 20% en comparación con 10 pacientes sanos emparejados en cuanto al sexo y la edad.

Enfermedad renal: en un estudio con 4 pacientes con deterioro renal de moderado a severo (CICr < 22 ml/min/1,73 m²), la depuración de **clorhidrato de donepecilo** no varió en comparación con la de 4 pacientes sanos emparejados en cuanto al sexo y la edad.

Edad: **no** se ha realizado ningún estudio formal de farmacocinética con el fin de examinar las diferencias en la farmacocinética de **clorhidrato de donepecilo** que pudieran tener que ver con la edad. Asimismo, las concentraciones plasmáticas medias de **clorhidrato de donepecilo** que se miden durante la vigilancia del empleo del fármaco de los pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer, son comparables a las que se observan en los voluntarios sanos jóvenes.

Sexo y raza: no se ha realizado ningún estudio específico de farmacocinética con el fin de investigar los efectos que pudieran tener el sexo y la raza sobre la disposición de **clorhidrato de donepecilo**. Asimismo, el análisis retrospectivo de farmacocinética señala que ni el sexo ni la raza (japoneses y blancos) afectaron la depuración de **clorhidrato de donepecilo**.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

HOJETA DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Adultos/Ancianos

El clorhidrato de donepecilo deberá administrarse por vía oral, una vez al día. Las dosis de 5 y 10 mg demostraron ser clínicamente eficaces en la población de pacientes con enfermedad moderada a moderadamente severa. El tratamiento se inicia con 5 mg y puede incrementarse a 10 mg al cabo de 4 a 6 semanas. La dosis máxima diaria recomendada es de 10 mg. No se llevaron a cabo estudios clínicos con dosis superiores a 10 mg/día.^{3,4}

Con la discontinuación del tratamiento se detecta una disminución gradual de los efectos beneficiosos del clorhidrato de donepecilo. No existe evidencia de efectos de rebote o de supresión después de la suspensión abrupta del tratamiento.

Tratamiento de Mantenición

El tratamiento de mantención puede continuarse mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. El beneficio clínico debe ser reevaluado en forma regular.

Insuficiencia Renal o Hepática

En pacientes con disfunción renal o hepática leve a moderada podrá seguirse un esquema posológico similar, debido a que estas afecciones no alteran el clearance del clorhidrato de donepecilo en forma significativa.^{8,9}

Niños

No existen estudios adecuados y bien controlados que documenten la seguridad y la eficacia del clorhidrato de donepecilo en enfermedades pediátricas.

CONTRAINDICACIONES

El clorhidrato de donepecilo está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al clorhidrato de donepecilo, a los derivados de la piperidina o a alguno de los excipientes empleados en la formulación.

Diabetes insulino-dependiente

Obstrucción pulmonar crónica o asma

Enfermedades hematológicas o de carácter oncológico

Deficiencia de Vitamina B₁₂

Embarazo y Lactancia

Esquizofrenia, Parkinson

ADVERTENCIAS

No usar por más de 2 años

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Anestesia

El clorhidrato de donepecilo, como inhibidor de la colinesterasa, puede exagerar la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.¹⁰

Afecciones Cardiovasculares

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden ejercer efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo bradicardia)^{11,12}. El potencial para esta actividad puede ser particularmente importante en pacientes con "síndrome del seno enfermo" u otros trastornos de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.¹³

Afecciones Gastrointestinales

Los agentes colinomiméticos pueden incrementar la secreción de ácido gástrico.¹² Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de úlceras o tratados con antiinflamatorios no esteroides (AINEs) en forma concomitante deberán ser estrechamente controlados para detectar la aparición de síntomas. Sin embargo, los estudios clínicos con clorhidrato de donepecilo no mostraron incremento alguno, en comparación con el placebo, en la incidencia de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal.¹⁴

Afecciones Neurológicas

Se cree que los agentes colinomiméticos tienen cierto potencial para provocar convulsiones generalizadas.^{15,16} Sin embargo, las convulsiones también pueden ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.¹⁷

Afecciones Pulmonares

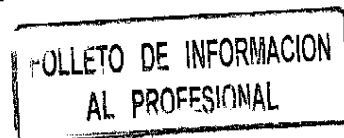
Debido a su actividad colinomimética, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución en pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.¹²

Mortalidad en Ensayos Clínicos de Demencia Vascul

Se condujo tres ensayos clínicos de seis meses de duración, estudiando individuos que reunían los criterios NINDS-AIREN para demencia vascular probable o posible

(VaD). Los criterios NINDS-AIREN están diseñados para identificar pacientes cuya demencia parece ser debida solamente a causas vasculares y excluye a los pacientes con enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron de 2/198 (1,0%) en clorhidrato de donepecilo 5 mg, 5/206 (2,4%) en clorhidrato de donepecilo 10 mg y 7/199 (3,5%) con placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron de 4/208 (1,9%) con clorhidrato de donepecilo 5 mg, 3/215 (1,4%) con clorhidrato de donepecilo 10 mg y 1/193 (0,5%) con placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron de 11/648 (1,7%) con clorhidrato de donepecilo 5 mg, y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de clorhidrato de donepecilo (1,7%) fue numéricamente superior al grupo placebo (1,1%), sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

La mayoría de las muertes en pacientes que toman ya sea clorhidrato de donepecilo o placebo, parece resultar de varias causas relacionadas a problemas vasculares, lo cual podría ser esperado en esta población de pacientes ancianos con enfermedad vascular de base. Un análisis de todos los eventos vasculares serios fatales o no fatales, no mostró diferencia en la tasa de ocurrencia en el grupo de clorhidrato de donepecilo relativo a placebo.



PRECAUCIONES

Embarazo y Lactancia

Embarazo

Los estudios teratológicos llevados a cabo en ratas preñadas con dosis de hasta alrededor de 80 veces la dosis empleada en seres humanos (sobre la base de masa corporal) y en conejas preñadas con dosis de hasta aproximadamente 50 veces la dosis humana no revelaron evidencia de potencial teratogénico.^{29,30,31,32} Sin embargo, en un estudio en el que ratas preñadas recibieron aproximadamente 50 veces la dosis humana desde el día 17 de gestación hasta el día 20 posparto, se observó un leve incremento en los nacimientos muertos y una leve disminución en la supervivencia de las crías hasta el día 4 posparto. No se observaron efectos con la siguiente dosis más baja probada, de aproximadamente 15 veces la dosis humana.³³

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El clorhidrato de donepecilo no deberá emplearse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo se excreta en la leche materna y no existen estudios realizados durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias

La demencia de Alzheimer puede disminuir la capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Además, el clorhidrato de donepecilo puede provocar fatiga, mareos y calambres musculares principalmente al iniciar el tratamiento o incrementar la dosis.¹⁴ El médico tratante deberá evaluar en forma periódica la capacidad de los pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con clorhidrato de donepecilo para continuar manejando u operando maquinarias complejas.

Generales

Los amplios ensayos en animales de laboratorio han demostrado que el clorhidrato de donepecilo causa pocos efectos a excepción de los efectos farmacológicos deseados indicativos de su acción como inhibidor de la colinesterasa.

Mutagenicidad

El clorhidrato de donepecilo no resulta genotóxico en los ensayos de mutación inversa bacteriana y en linfomas de ratones.^{46,47} En los ensayos *in vitro* de aberraciones cromosómicas se observaron algunos efectos clastogénicos con concentraciones indudablemente tóxicas para las células y superiores a 3000 veces las concentraciones plasmáticas de estado de equilibrio.⁴⁸ Sin embargo, no se observó potencial clastogénico en el modelo *in vivo* de micronúcleos de ratones ni daño al ADN en el ensayo *in vivo/in vitro* de síntesis del ADN no programada.^{49,50}

Carcinogenicidad

No se obtuvo evidencia de potencial carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad de 88 semanas de duración con clorhidrato de donepecilo administrado a ratones CD-1 en dosis de hasta 180 mg/kg/día (aproximadamente 1100 veces la dosis recomendada para seres humanos corregida por mg/kg o de 90 veces ajustada por mg/m²), o en un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas de duración en ratas Sprague-Dawley con dosis de hasta 30 mg/kg/día (aproximadamente 180 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos corregida por mg/kg o de 30 veces ajustada por mg/m²).^{51,52}

Fertilidad

El clorhidrato de donepecilo no ejerció efectos sobre la fertilidad con dosis de hasta 10mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos ajustada por mg/m²) a excepción de una leve prolongación del ciclo estrual en ratas. El clorhidrato de donepecilo no resultó teratogénico en ratas o conejos. El clorhidrato de donepecilo ejerció leves efectos sobre la mortalidad y supervivencia de las crías prematuras cuando se lo administró a ratas preñadas en dosis de hasta 10 mg/kg/día (véase sección 4.6 – Embarazo y Lactancia).^{29,30,31,33}

Interacciones con otros medicamentos

Se deberá evitar la administración del clorhidrato de donepecilo junto con otros inhibidores de la colinesterasa.

El clorhidrato de donepecilo y sus metabolitos no inhiben el metabolismo de la teofilina, warfarina, cimetidina, digoxina, tioridacina, risperidona y sertralina en seres humanos. El metabolismo del clorhidrato de donepecilo no se ve afectado por la administración concomitante de digoxina, cimetidina, tioridacina, risperidona y sertralina.^{18,19,20,21,22,23,24,25} En un estudio en pacientes con enfermedad de Parkinson que recibían tratamiento óptimo con L-dopa/carbidopa, la administración de clorhidrato de donepecilo durante 21 días no alteró los niveles sanguíneos de la L-dopa o de la carbidopa. En este estudio, no se observaron efectos sobre la actividad motora.²⁶ Los estudios *in vitro* han demostrado la participación de las isoenzimas 3A4 y en menor grado 2D6 del citocromo P450 en el metabolismo del donepecilo.²⁷ Los estudios *in vitro* de interacción farmacológica revelaron que el ketoconazol y la quinidina, inhibidores de CYP3A4 y 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo del donepecilo. Por lo tanto éstos y otros inhibidores de CYP3A4, tales como el itraconazol y la eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, tales como la fluoxetina, podrían inhibir el metabolismo del donepecilo. En un estudio llevado a cabo en voluntarios sanos, el ketoconazol aumentó las concentraciones medias del donepecilo en alrededor del 30%. Estos incrementos son inferiores a los provocados por el ketoconazol respecto de otros agentes que comparten la vía metabólica de la isoenzima CYP3A4. La administración de donepecilo no alteró la farmacocinética del ketoconazol.²⁸

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Los inductores enzimáticos, tales como la rifampicina, fenitoína, carbamazepina y el alcohol, pueden reducir los niveles del donepecilo. Dado que se desconoce la magnitud del efecto inhibitor o inductor, esta combinación de fármacos deberá emplearse con precaución. El clorhidrato de donepecilo posee el potencial de interferir con las medicaciones anticolinérgicas. También existe el potencial de actividad sinérgica con el tratamiento concomitante con agentes tales como la succinilcolina y otros bloqueantes neuromusculares, pero un estudio *in vitro* demostró que el clorhidrato de donepecilo ejerció efectos mínimos sobre la hidrólisis de la succinilcolina. También existe el potencial de actividad sinérgica con los agonistas colinérgicos o beta-bloqueantes que alteran la conducción cardíaca.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios Clínicos

Enfermedad de Alzheimer Leve a Moderada

Los eventos adversos más comunes (incidencia $\geq 5\%$ y dos veces superior a la del placebo en pacientes que recibieron 10 mg/día) fueron diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.¹⁴

Otros eventos adversos comunes (incidencia $\geq 5\%$ y \geq placebo) fueron cefalea, dolor, accidente, resfrío, trastornos abdominales y mareos.¹⁴

Se observaron casos de síncope, bradicardia, bloqueo sinoauricular y bloqueo auriculoventricular.¹⁴

No se observaron anomalías importantes de laboratorio asociadas con el tratamiento, a excepción de ligeras elevaciones en las concentraciones séricas de la CPK muscular.¹⁴

Tabla 1. Eventos Adversos Informados en Estudios Clínicos Controlados en por lo menos el 2% de los Pacientes Tratados con Clorhidrato de Donepecilo y con Mayor Frecuencia que en los Pacientes que Recibieron Placebo.¹⁴

SISTEMA CORPORAL/EVENTO ADVERSO	Placebo (n=355)	Donepecilo (n=747)
<i>Porcentaje de Pacientes con Eventos Adversos</i>	72%	74%
General		
Cefalea	9%	10%
Dolor, distintas localizaciones	8%	9%
Accidente	6%	7%
Fatiga	3%	5%
Cardiovascular		
Síncope	1%	2%
Aparato Digestivo		
Náuseas	6%	11%
Diarrea	5%	10%
Vómitos	3%	5%
Anorexia	2%	4%
Sistema Musculo-esquelético		
Calambres Musculares	2%	6%
Sistema Nervioso		
Insomnio	6%	9%
Mareos	6%	8%

BOLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Enfermedad de Alzheimer Severa

Los eventos adversos más comunes (incidencia $\geq 5\%$ y dos veces la frecuencia del placebo) fueron diarrea, náuseas y agresión (datos en archivo).

Tabla 2. Eventos adversos reportados en estudios clínicos controlados en enfermedad de Alzheimer severa en al menos 5% de los pacientes que están recibiendo Clorhidrato de Donepecilo y en una mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo.

SISTEMA ADVERSO	CORPORAL/EVENTO	Donepecilo (N=573, 477 randomizado a 10 mg, 96 randomizados a 5 mg)	Placebo (N=465)
		(%)	(%)
Número total de pacientes con un evento adverso (todas las causalidades)		80,8	74,0
Diarrea		10,3	4,1
Caída		10,1	8,8
Infección del tracto urinario		8,2	7,1
Nasofaringitis		8,2	6,2
Vómitos		7,5	3,9
Agitación		6,3	6,5
Náuseas		5,6	2,6
Cefalea		5,1	3,0
Agresión		5,1	2,4

Demencia Vascular

Una comparación entre enfermedad de Alzheimer y estudios de demencia vascular demuestra que los tipos de y proporciones relativas de eventos adversos asociados con donepecilo fueron similares en las dos poblaciones. En los estudios combinados de demencia vascular, la tasa de mortalidad en el grupo de clorhidrato de donepecilo (1,7%) fue numéricamente mayor que el grupo placebo (1,1%) . (Sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

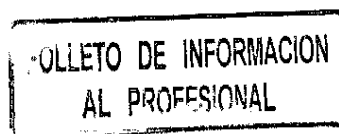
Experiencia Post-Marketing

Se han presentado informes post-marketing de alucinaciones, agitación, comportamiento agresivo, convulsiones, hepatitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal y hemorragia gastrointestinal.³⁴

SOBREDOSIS

Datos de Estudios en Animales

Las dosis letales medias estimadas o la dosis letal de clorhidrato de donepecilo después de la administración de una dosis oral única en ratones, ratas y perros es de 45, 32 y 15 mg/kg, respectivamente, o de aproximadamente 225, 160 y 75 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos de 10 mg por día. Se observaron signos de estimulación colinérgica relacionados con la dosis en animales que incluyeron reducción en el movimiento espontáneo, posición decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, depresión respiratoria, salivación, miosis, fasciculación, temblores y menor temperatura de la superficie corporal.^{35,36,37}



Síntomas de Toxicidad

La 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 una mayor debilidad muscular que puede derivar en muerte si los músculos respiratorios se encontraran comprometidos.³⁸

Tratamiento

Como en cualquier caso de sobredosis, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios, tales como la atropina, pueden resultar eficaces para el tratamiento de la sobredosis con clorhidrato de donepecilo. Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo y/o sus metabolitos pueden extraerse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Centro Asistencial más cercano

PERÍODO DE EFICACIA

36 Meses

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de 30°C

PRESENTACIÓN

Erantz 5 mg y 10 mg se presenta en envases de 28 comprimidos recubiertos.

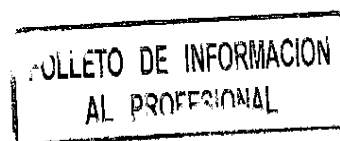
**CONSERVESE A TEMPERATURA AMBIENTE (A NO MÁS DE 30°C)
MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**BOLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. American Psychiatric Association; 1994.
2. World Health Organization. International classification of diseases. 10th revision. World Health Organization; 1992.
3. Integrated Summary of efficacy (ISE). U.S. NDA 20-690; March 1996.
4. Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M et al. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with alzheimer's disease: a 24 weeks, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. Dement Geriatr Cogn Disord 2000 Nov; 11(6):299-313 [Clinical Efficacy Study E2020-J081-161]
5. Rogers SL, Doody Rs, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15 weeks, double blind, placebo controlled study. Donepezil Study Group. Arch Intern Med 1998 May 11;158(9):1021-31. [Clinical Efficay Study E2020-A001-301]

- doses. Br. J Clin Pharmacol 1998;46(Suppl.I):25-9 [Clinical Pharmacokinetic Study E2020-A001-007]
21. Tiseo PJ, Perdomo CA, Friedhoff LA. Concurrent administration of Donepezil HCl and Theophylline; assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple doses. Br. J Clin Pharmacol 1998;46(Suppl.I):40-4 [Clinical Pharmacokinetic Study E2020-A001-007]
 22. Open label, two way complete crossover study to investigate the effect of donezil treatment on the safety and pharmacokinetics of single dose thioridazine. Clinical Pharmacokinetic Study E2020-E044-006.
 23. The pharmacokinetics of donepezil Hydrochloride (Aricept) and risperidone (Risperdal) in male patients with schizophrenia. Clinical Pharmacokinetic Study E2020-A001-104.
 24. A multiple-dose study of the pharmacokinetics of donepezil hydrochloride (aricept) and sertraline hydrochloride (Zolft) in healthy volunteers. Clinical Pharmacokinetic study. E2020-A001-014.
 25. Interaction of E2020 with Human Cytochrome P450. Non Clinical Pharmacology Study, Report No.1995281 (D23)
 26. A safety and pharmacokinetic study of aricept and Sinemet in parkinson's disease (PD) patients compared to healthy volunteers administered aricept alone. Clinical Pharmacokinetic Study E2020-A001-105.
 27. Identification of cytochrome P450 involved in the metabolism of E2020. Non-clinical pharmacology Study No 941101, report No.19952792(D-22).
 28. Tiseo PJ, Perdomo CA, Friedhoff LA Concurrent administration of Donepezil HCl and Theophylline; assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple doses. Br. J Clin Pharmacol 1998;46(Suppl.I):30-4 [Clinical Pharmacokinetic Study E2020-A001-012]
 29. Fertility study in rats treated orally with E2020. Non-clinical Reproductive Toxicity Study No.904313 (T-17)
 30. E2020 teratology study in rats on oral administration during the period of fetal organogenesis. Non-clinical Reproductive Toxicity Study No. R-248 (T-18)
 31. E2020 teratology study in rats on oral administration during the period of fetal organogenesis. Non-clinical Reproductive Toxicity Study No. R-247 (T-19)
 32. Additional teratology study of E2020 in rats. Non-clinical Reproductive Toxicity Study No. S99007 (T-26)
 33. E2020 reproduction study in rats on oral administration during the perinatal and lactation periods. Non-clinical Reproductive Toxicity Study No. S91512 (T-20)
 34. Post Marketing Surveillance (PMS) cases in international Periodic Safety Update Reports (PSUR)
 35. E2020 Toxicity study in mice receiving a single oral or intravenous administration. Non clinical Acute Toxicity Study No.4088 (T-1)
 36. E2020 Toxicity study in rats receiving a single oral or intravenous administration. Non clinical Acute Toxicity Study No.4098 (T-2)



37. E2020 Toxicity study in beagle dogs receiving a single oral or intravenous administration. Non clinical Acute Toxicity Study No.4098 (T-2)
38. Hu H, speizer FE. Specific environmental and occupational hazards. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. 14 th ed. New York: McGraw-Hill; 1998.p.2521-44
39. Inhibitory effects of E2020 on cholinesterase activities in vitro. Non Clinical Pharmacology study, Report No.W-880700A (MP-1)
40. Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E et al. A longitudinal study of alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive impairment. Am J Psychiatry 1994 Mar;151(3):390-6
41. Rogers SL, Friedhoff LA. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic profile of donepezil HCL following single oral doses. Br J Clin Pharmacol 1998;46(Suppl.I):1-6
42. Rogers SL, Friedhoff LA. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic profile of donepezil HCL following multiple oral doses. Br J Clin Pharmacol 1998;46(Suppl.I):7-12
43. Rogers SL, Friedhoff LA. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic profile of donepezil HCL following evening administration. Br J Clin Pharmacol 1998;46(Suppl.I):13-8
44. a single oral dose crossover study to evaluate the effect of food on the pharmacokinetics of E2020 in healthy male subjects. Clinical Pharmacokinetic Study E2020-J1081-002.
45. Tiseo PJ, Perdomo CA, Friedhoff LA metabolism and elimination of ¹⁴ C-donepezil in healthy volunteers: a single dose study. Br J Clin pharmacol 1998;46(Suppl.I):19-24
46. Reverse mutation study of E2020 in bacteria. Non Clinical toxicology study No 897107 (T-21)
47. Mutagenicity test on E2020 in the L5178Y TK +/- mouse lymphoma forward mutation assay with a confirmation assay. Non clinical toxicology Study No HV 17011-0-0431R (T-22)
48. E2020 chromosome aberration study with Chinese hamster lung cells in culture. Non-clinical toxicology study No 9719 (T-23)
49. E2020 micronucleus test in mice. Non clinical Toxicology study No.9429 (T-25)
50. genotoxicity test on E2020 in the in vivo/in vitro unscheduled DNA synthesis assay in rat primary hepatocyte cultures at two time points. Non clinical toxicology study No. CHV 17011-0-494 (T-24)
51. Carcinogenicity study of E2020 in mice by dietary administration. Non clinical toxicology study No 2656-103 (T-11).
52. Carcinogenicity study of E2020 in mice by dietary administration. Non clinical toxicology study No 2656-102 (T-12).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

6. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. a 24 week, double blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998 Jan;50(1):136-45 [Clinical Efficacy Study E2020-A001-302]
7. Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Moller HJ et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease – results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9(Suppl.3):29-42 [Clinical Efficacy Study E2020-E044-304]
8. Tiseo PJ, Foley K, Friedhoff LA. An evaluation of the pharmacokinetics of donepezil HCL in patients with moderately to severely impaired renal function. *Br. J Clin Pharmacol* 1998;46(Suppl.1):56-60 [Clinical Pharmacokinetic Study E2020-E044-001]
9. Tiseo PJ, Vargas R, Perdomo CA, Friedhoff L. An evaluation of the pharmacokinetics of donepezil HCL in patients with impaired hepatic function. *Br. J Clin Pharmacol* 1998;46(Suppl.1):51-5 [Clinical Pharmacokinetic Study E2020-A001-005]
10. Neuromuscular blocker and anesthetic drug interactions. In: Stockley IH. *Drug interactions*. 4th ed. London: The pharmaceutical Press; 1996.p.722-56.
11. Landsberg L, Young JB. Physiology and pharmacology of the autonomic nervous system. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York McGraw-Hill; 1998.p.430-42
12. Taylor P. Anticholinesterase agents. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York:McGraw-Hill; 1996.p.161-76.
13. Josephson ME, Zimetbaum P, Marchlinski FE, Buxton AE. The bradyarrhythmias: disorders of sinus node function and AV conduction disturbances. In:Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill;1998.p.1253-61
14. Integrated Summary of Safety (ISS) U.S. NDA 20-690; March 1996.
15. McNamara JO. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, editors, *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York:McGraw-Hill; 1996.p.461-86.
16. Wood AJJ. Adverse reactions to drugs. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York; McGraw-Hill; 1998.p.422-30.
17. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Kokmen E, Rocca WA, Gertrude H. Dementia and adult-onset provoked seizures. *Neurology* 1996 Mar;46(3):727-30.
18. Tiseo PJ, Foley K, Friedhoff LA. Concurrent administration of Donepezil HCl and Theophylline; assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple doses. *Br. J Clin Pharmacol* 1998;46(Suppl.1):35-9 [Clinical Pharmacokinetic Study E2020-E044-002]
19. Tiseo PJ, Foley K, Friedhoff LA. Concurrent administration of Donepezil HCl and Theophylline; assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple doses. *Br. J Clin Pharmacol* 1998;46(Suppl.1):45-50 [Clinical Pharmacokinetic Study E2020-E044-003]
20. Tiseo PJ, Perdomo CA, Friedhoff LA. Concurrent administration of Donepezil HCl and Theophylline; assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple

