

Dosteril®

Donepezilo HCl



Tableta

COMPOSICION

Dosteril® 5

Cada tableta contiene:
Donepezilo HCl 5.0 mg equivalente a Donepezilo base..... 4.56 mg
Excipientes c.s.p..... 1 tableta

Dosteril® 10

Cada tableta contiene:
Donepezilo HCl 10.0 mg equivalente a Donepezilo base..... 9.12 mg
Excipientes c.s.p..... 1 tableta

MECANISMO DE ACCIÓN

El Hidrocloruro de donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, enzima encargada de la hidrólisis del neurotransmisor Acetilcolina (ACh).

INDICACIONES

Dosteril® está indicado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave.

CONTRAINDICACIONES

Dosteril® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, hidrocloruro de donepezilo, a derivados de la piperidina o a alguno de los excipientes utilizados en la formulación. **Dosteril®** está contraindicado en el embarazo.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

POSOLOGÍA

Adultos / Personas de edad avanzada:

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administrados en una sola dosis al día). **Dosteril®** se debe administrar por vía oral, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. La dosis de 5 mg/día se debe mantener durante al menos un mes, con el fin de permitir evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y para permitir que se alcancen las concentraciones del estado estacionario de hidrocloruro de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de **Dosteril®** puede incrementarse hasta 10 mg/día (administrados en una sola dosis al día). La dosis diaria máxima recomendada es de 10 mg. Dosis mayores de 10 mg/día no han sido estudiadas en los ensayos clínicos.

Tras la interrupción del tratamiento se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos de **Dosteril®**. No hay evidencia de un efecto rebote tras una interrupción brusca del tratamiento.

Insuficiencia renal y hepática:

Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia renal, dado que el aclaramiento de hidrocloruro de donepezilo no se ve alterado por esta enfermedad. Debido a un posible incremento de la exposición en insuficiencia hepática de intensidad leve a moderada, el incremento de la dosis debe realizarse de acuerdo con la tolerabilidad individual. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de **Dosteril®** en niños.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices aceptadas (por ejemplo: DSM IV, ICD 10). El tratamiento con hidrocloruro de 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 hidrocloruro de donepezilo debe ser reevaluado de forma regular. 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 **Dosteril®** en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave, con otros tipos de demencia, ni con otros tipos de alteración de la memoria (p.ej.: deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

Anestesia: **Dosteril®**, 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 síndrome del nodo sinusal enfermo u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinauricular o auriculoventricular. Se han notificado casos de síncope y convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco y pausas sinusales prolongadas.

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 **Dosteril®** no demostraron un incremento, en comparación con placebo, en la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica o de hemorragia gastrointestinal.

Aparato Genitourinario: Aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con **Dosteril®**, 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.

Los colinomiméticos pueden tener la capacidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): Se han notificado casos de SNM, una patología que puede amenazar la vida ocurre en muy raras ocasiones en asociación a donepezilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos de forma concomitante. El SNM se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, conciencia alterada y niveles de creatinofosfoquinasa elevados en suero. 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, el tratamiento con donepezilo deberá interrumpirse.

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 **Dosteril®** concomitantemente con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Daño hepático grave: No existen datos respecto a los pacientes que sufren un daño hepático grave.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo: No existen datos adecuados del uso de donepezilo en mujeres embarazadas.

Estudios llevados a cabo en animales no han mostrado efecto teratogénico, pero sí han mostrado toxicidad per y postnatal. El riesgo potencial en humanos es desconocido. **Dosteril®** no debe usarse durante el embarazo, salvo que sea estrictamente necesario.

Lactancia: Hidrocloruro de donepezilo se excreta en la leche en las ratas. Se desconoce si hidrocloruro de donepezilo se elimina en la leche materna humana y no se han hecho estudios en mujeres en periodo de lactancia. Por tanto, las mujeres que estén tomando hidrocloruro de donepezilo no deben proporcionar lactancia natural.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes): diarrea, malestar, dolor de cabeza.

Frecuentes (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes): Resfriado, pérdida de apetito, alucinaciones, agitación, conducta agresiva, sueños anormales y pesadillas, desmayo, mareo, dificultad para dormir, vómitos, molestias abdominales, incontinencia urinaria, erupción, picor, calambres musculares, fatiga, dolor, accidentes (los pacientes pueden ser más propensos a las caídas y a lesiones accidentales)

Poco frecuentes (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes): convulsiones, disminución del ritmo del corazón (bradicardia), hemorragia gastrointestinal, úlceras en estómago y duodeno (una parte del intestino), aumento de un tipo de enzimas (creatinquinasa muscular) en la sangre.

Raros (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes): síntomas extrapiramidales (como temblor o rigidez de las manos o de las piernas), alteraciones de la conducción cardíaca y alteración de la función del hígado, incluyendo hepatitis.

INTERACCIONES

Hidrocloruro de donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina, digoxina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa, sertralina o ketoconazol en humanos. La administración concomitante de digoxina, cimetidina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa o sertralina no afecta al metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Estudios in vitro han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción la 2D6 están involucradas en el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo in vitro demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y de 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de hidrocloruro de donepezilo en un 30% aproximadamente.

Según dos estudios in vitro, donepezilo muestra poca o ninguna evidencia de inhibición directa de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 en concentraciones clínicamente relevantes.

Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de hidrocloruro de donepezilo. Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución. Hidrocloruro de donepezilo puede interferir potencialmente con fármacos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o fármacos betabloqueantes que tienen efectos sobre la conducción cardíaca.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosificación con inhibidores de la colinesterasa puede dar lugar a crisis colinérgicas, caracterizadas por náuseas violentas, vómitos, salivación, sudores, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que se observe un incremento de la debilidad muscular, que podría conducir a la muerte si los músculos respiratorios están involucrados.

Como en cualquier caso de sobredosificación, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como antidotos en la sobredosificación con **Dosteril®**. Se recomienda administrar una inyección intravenosa de sulfato de atropina de forma titulada: una dosis inicial de 1.0 a 2.0 mg i.v., con dosis posteriores basadas en la respuesta clínica. Se han comunicado respuestas atípicas en la tensión arterial y en la frecuencia cardíaca con otros colinomiméticos cuando se administran juntamente con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato. Se desconoce si hidrocloruro de donepezilo y/o sus metabolitos pueden ser eliminados mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal), o hemofiltración).

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C.

PRESENTACIONES

Caja conteniendo 30 tabletas.

LEYENDAS DE PROTECCION

Su venta requiere receta médica.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Elaborado por:

Laboratorio Magnachem International, S.R.L.

República Dominicana.

A-403307 R.O