



FOLLETO DE INFORMACIÓN MEDICA

DAZOLIN

COMPRIMIDOS DISPERSABLES 10 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES	
30 JUL 2007	
Nº Ref..	7604/07
Nº Registro:	F-16482/07
Firma Profesional:	[Firma]

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido dispersable contiene:

Donepecilo clorhidrato 10 mg

Excipientes: Almidón de maíz, manitol, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, colorante D y C amarillo N° 10 laca aluminica, colorante FD y C azul N°2 laca aluminica sucralosa, esencia de menta polvo, esencia de limón polvo, talco, estearato de magnesio.

FARMACOLOGÍA:

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.

En los estudios clínicos realizados con pacientes que sufrían Demencia de Alzheimer, la administración de una dosis única diaria de 5 ó 10 mg de donepecilo clorhidrato produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa al estado de equilibrio (medido en membranas de eritrocitos) de 63,6% y 77,3%, respectivamente.

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.

A medida que la demencia progresa, menos neuronas colinérgicas permanecen funcionalmente intactas, lo cual puede disminuir la eficacia de donepecilo.

FARMACOCINÉTICA:

Donepecilo es bien absorbido, con una biodisponibilidad oral relativa de 100%. La velocidad y magnitud de la absorción no son influenciados por la ingesta de alimentos o la hora de

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



administración (mañana o noche). No se han realizado estudios que analicen el efecto de los alimentos sobre los comprimidos dispersables de donepecilo, sin embargo, se espera que el efecto de los alimentos sobre los comprimidos dispersables sea mínimo. Por lo tanto, los comprimidos dispersables de donepecilo pueden administrarse con o sin los alimentos.

El volumen de distribución al estado de equilibrio es de 12 L/kg.

Su unión a las proteínas es alta, principalmente a las albúminas (alrededor de un 75%) y a la glicoproteína ácida del tipo α_1 (alrededor de un 21%), en el rango de concentración de 2 a 1000 ng/ml. La razón promedio LCR: plasma, expresado como un porcentaje de la concentración en el plasma, es de un 15,7%.

Donepecilo es extensamente metabolizado a 4 metabolitos principales, dos de los cuales son reconocidos como activos, y a una cantidad de metabolitos menores. 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, la radioactividad en el plasma 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. Además, se encontró una concentración plasmática de este metabolito equivalente a un 20% en relación a donepecilo.

La vida media de eliminación es de alrededor de 70 horas.

El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima es de 3 a 4 horas.

La farmacocinética es lineal sobre un rango de dosis de 1 a 10 mg administrados una vez al día. Después de la administración de dosis múltiples, donepecilo se acumula en el plasma 4 a 7 veces y el estado de equilibrio es alcanzado dentro de 15 días.

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

INDICACIONES:

Tratamiento *coadyuvante* de la demencia de tipo Alzheimer de naturaleza leve a moderada.

POSOLÓGIA:

Vía de administración: Oral. Los comprimidos dispersables se desintegran rápidamente en la boca, así que pueden ser fácilmente tragados con o sin agua. Estos comprimidos son especialmente útiles para aquellos pacientes con dificultad para tragar.

Dosis habitual en adultos:

Inicialmente, 5 mg una vez al día, administrados en la noche antes de acostarse. La dosis de 5mg al día se debe mantener durante un período de por lo menos 4 a 6 semanas, de modo de poder alcanzar los primeros indicios de respuesta clínica al tratamiento y para permitir que se alcancen las concentraciones al estado de equilibrio de donepecilo. Después de aproximadamente 1 mes



de evaluación clínica del tratamiento de 5 mg/día, la dosis puede ser aumentada a 10mg diarios (en una única toma).

La dosis máxima recomendada es de 10mg diarios. No se han realizado estudios clínicos con dosis superiores a 10mg diarios.

Se ha detectado una disminución progresiva de los efectos beneficiosos de donepecilo luego de la discontinuación del tratamiento. No se dispone de evidencias que señalen que se produce un efecto de rebote con la discontinuación brusca del tratamiento.

La seguridad y eficacia en niños no han sido establecidas.

CONTRAINDICACIONES:

-Antecedentes de hipersensibilidad al Donepecilo clorhidrato o a los derivados de la piperidina.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Embarazo: No se han realizado estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas.

Estudios en ratas y conejos preñados en dosis aproximadamente 13 a 16 veces la dosis máxima recomendada en humanos, respectivamente, no mostraron evidencia de potencial teratogénico.

Donepecilo no debería usarse durante el embarazo.

- 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 pediátrico: 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.

- Anestesia: Donepecilo, como inhibidor de la colinesterasa, probablemente exagere la relajación muscular de tipo succinilcolina durante la anestesia.

- Se debe informar a los pacientes que tengan precaución durante el uso de este medicamento, ya que éste puede provocar mareos o somnolencia.

- Donepecilo se debe administrar con precaución cuando existen los siguientes problemas médicos:

- Antecedentes de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Las acciones colinomiméticas de los inhibidores de la colinesterasa pueden agravar estas condiciones.
- Enfermedades cardiovasculares, tales como síndrome sinusal y problemas de conducción supraventricular: Los inhibidores de la colinesterasa, tales como donepecilo, pueden tener efectos vagotónicos sobre el ritmo cardíaco (por ej., bradicardia). Se han reportado episodios de síncope.
- Alteración de la función hepática: El metabolismo de donepecilo puede ser afectado.
- Presencia o antecedentes de úlcera péptica: 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.



- Antecedentes de epilepsia: Se piensa que los colinominéticos tienen la capacidad de provocar ataques convulsivos generalizados, sin embargo, la actividad convulsiva también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.
- Obstrucción del tracto urinario: Los colinomiméticos pueden provocar obstrucción del flujo de la vejiga.

INTERACCIONES:

Estudios in vitro de donepecilo y otros medicamentos que se unen altamente a las proteínas plasmáticas no han demostrado que exista un desplazamiento de o por digoxina, furosemida y warfarina. Otros estudios in vitro indican que existen pocas probabilidades de que donepecilo interfiera con el clearance de otras drogas metabolizadas por las isoenzimas CYP3A4 (por ej., cisaprida, terfenadina) o por las isoenzimas CYP2D6 (por ej., imipramina). Se desconoce si donepecilo tiene algún potencial para inducción enzimática.

Estudios farmacocinéticos no han demostrado que existan efectos significativos de donepecilo sobre la farmacocinética de cimetidina, digoxina, teofilina o warfarina. De manera similar, el metabolismo de donepecilo no es afectado significativamente por la administración concurrente de cimetidina o digoxina.

Se han descrito interacciones con los siguientes medicamentos:

- Anticolinérgicos: Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa presentan el potencial de interferir con la actividad de estos medicamentos.
- Antiinflamatorios no esteroideos: Donepecilo puede aumentar la secreción de ácido gástrico debido al aumento de la actividad colinérgica. Los pacientes deben ser vigilados cuidadosamente para detectar síntomas de sangramiento gastrointestinal oculto o activo.
- Medicamentos que pueden inducir las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4 (carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína o rifampina): Estos medicamentos pueden inducir las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4, aumentando la velocidad de eliminación de donepecilo.
- Agonistas colinérgicos (betanecol) y agentes bloqueadores neuromusculares metabolizados por la colinesterasa plasmática (succinilcolina, mivacurio): Se puede esperar un efecto sinérgico con el uso concurrente de estos medicamentos y donepecilo.
- Ketoconazol: Como un inhibidor de la isoenzima CYP3A4, se ha demostrado que ketoconazol inhibe el metabolismo de donepecilo in vitro. Los efectos clínicos se desconocen.
- Quinidina: Como un inhibidor de la isoenzima CYP2D6, se ha demostrado que quinidina inhibe el metabolismo de donepecilo in vitro. Los efectos clínicos se desconocen.

REACCIONES ADVERSAS.

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

Incidencia más frecuente: Diarrea, anorexia, insomnio, calambres musculares, náuseas, vómitos, cansancio o debilidad no habituales.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



Incidencias menos frecuente: Sueños anormales; constipación; mareos; micción frecuente; cefalea; depresión mental; somnolencia; desmayos; pérdida de peso; sangramiento o hematomas no habituales; dolor, rigidez o inflamación de las articulaciones.

Incidencia rara: Afasia, ataxia, fibrilación atrial, hinchazón, visión borrosa, cataratas, dolor epigástrico o del pecho, diaforesis, disnea, irritación ocular, incontinencia fecal, sangramiento gastrointestinal, destellos de calor, hipertensión o hipotensión, aumento de la libido, cambios mentales o conductuales (incluyendo, llantos anormales, agresión, decepción, irritabilidad, nerviosismo o inquietud) nocturia, parestesia, prurito, temblor, incontinencia urinaria, urticaria, vasodilatación, orina oscura o sanguinolenta, fiebre, escalofríos.

SOBREDOSIS.

La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa puede causar crisis colinérgicas caracterizadas por bradicardia, hipotensión, debilidad muscular (cuyo aumento puede causar la muerte cuando los músculos respiratorios se encuentran comprometidos), náuseas intensas, vómitos, aumento de la salivación, aumento de la sudoración, depresión respiratoria, colapso y convulsiones.

Tratamiento de la sobredosis:

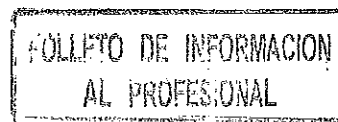
Los anticolinérgicos terciarios, como la atropina, pueden usarse como antídoto para la sobredosis con donepecilo. Se recomienda la administración intravenosa de una dosis titulada de sulfato de atropina para obtener el efecto deseado: la dosis inicial habitual es 1 a 2mg por vía IV, con dosis subsiguientes 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).

PRESENTACIÓN.

Envase con xx comprimidos dispersables.

ALMACENAMIENTO.

Almacenar en lugar fresco, seco, al abrigo de la luz y fuera del alcance de los niños.





BIBLIOGRAFIA

- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 26th Edition, Vol. II, Eds. Thomson Micromedex, Montvale, New Jersey, U.S.A., 2006, p. 1244-1249.
- "USP DI, Advice for the Patient", 26th Edition, Vol. II, Eds. Thomson Micromedex, Montvale, New Jersey, U.S.A., 2006, p. 672-673.
- Drugs@FDA, FDA Approved Drug Products, Center for Drug Evaluation and Research, Approval Label, Aricept® (Donepezil Hydrochloride Tablets) and Aricept® ODT (Donepezil Hydrochloride Orally Disintegrating Tablets), Approved on 13/oct/2006.
- Martindale: The Complete Drug Reference, 34th Edition, Ed. by Sean C. Sweetman, Eds. The Pharmaceutical Press, London, England, 2005, p.1489-1490.
- "Drugs.com", Drug Information Online, Consumer Information, Donepezil Tablets.
<http://www.drugs.com>
- "Drugs Digest", Drug Library, Drugs & Vitamins, Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, Patient Information, Donepezil.
<http://www.drugdigest.org/DD/DVH/Uses/0,3915,219|Donepezil,00.html>

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL