

CRISTA CLAR® DONEPECILO

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULAS

5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:
Clorhidrato de donepecilo..... 5 mg
Celulosa microcristalina, lactosa, glicolato
sódico de almidón, estearato de magnesio
y Opadry YS1-7003..... c.s.

10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:
Clorhidrato de donepecilo..... 10 mg
Celulosa microcristalina, lactosa, glicolato
sódico de almidón, estearato de magnesio,
Opadry YS1-7003 y óxido de hierro amarillo..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, enzima encargada de la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina.

INDICACIONES

El donepecilo está indicado para el tratamiento sintomático de la demencia tipo Alzheimer. Su eficacia ha sido demostrada en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, así como en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

El donepecilo es un inhibidor reversible de la enzima acetilcolinesterasa, mejorando de este modo la transmisión colinérgica. Los inhibidores de colinesterasa no han demostrado, al día de hoy, modificar el curso de la enfermedad subyacente. El aumento de los niveles de acetilcolina produce una mejoría sintomática de los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos.

Farmacocinética

El donepecilo tiene una buena absorción luego de su administración por vía oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas pico entre las 3 a 4 horas posteriores a su ingesta. Tanto el porcentaje como la extensión de la absorción no resultaron afectados por factores tales como la ingesta de alimentos en forma conjunta o el momento de la administración (toma matutina versus toma vespertina). La vida media de eliminación es de 70 horas, alcanzándose el estado estacionario aproximadamente a las 3 semanas de iniciado el tratamiento.

El donepecilo presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (96 %), ligándose principalmente a albúmina y a alfa-1-glicoproteínas ácidas.

La droga es metabolizada por el sistema de citocromo P450 (principalmente por las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4) y sufre posteriormente glucuronidación. Se excreta en orina tanto en forma intacta como en forma de metabolitos (dos de los cuales se sabe son farmacológicamente activos). La tasa de metabolismo del donepecilo es lenta y parece no ser saturable. El donepecilo y sus metabolitos no inhiben el metabolismo de la teofilina, la warfarina, la cimetidina o la digoxina en el ser humano. Por otra parte, el metabolismo del donepecilo no fue afectado por la administración en forma conjunta de digoxina o cimetidina.

Las concentraciones plasmáticas de donepecilo monitoreadas en pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer, resultaron comparables a las detectadas en voluntarios jóvenes sanos.

La depuración del donepecilo no resultó afectada por variables tales como sexo y/o raza.

La enfermedad renal moderada a severa no afecta la depuración del donepecilo, no siendo necesario por lo tanto realizar ajuste de dosis.

En pacientes con enfermedad hepática moderada, la depuración del donepecilo disminuyó en un 20 %. Debido a que esta disminución no es significativa, no se requiere ajuste de dosis.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios diagnósticos aceptados (por ejemplo DSM IV). Se recomienda iniciar la terapia con donepecilo sólo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente la ingesta del fármaco en forma correcta.

La dosis inicial recomendada es de 5 mg administrados una vez al día, por la noche, justo antes de acostarse y puede ingerirse con o sin alimentos. Esta dosis se mantendrá por lo menos durante un mes, a fin de poder alcanzar las concentraciones del estado estacionario y evaluar los primeros indicios de respuesta clínica al tratamiento. Una vez transcurrido este período la dosis podrá aumentarse a 10 mg diarios en una única toma, siendo esta cantidad la dosis máxima recomendada. No se han realizado estudios con dosis superiores a 10 mg diarios.

El tratamiento de mantenimiento con inhibidores de la colinesterasa puede continuarse mientras exista un claro beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, el beneficio clínico de los inhibidores de la colinesterasa debe reevaluarse luego de un período prudencial. La discontinua-

ción debe ser considerada cuando la evidencia de un efecto terapéutico no sea marcada clínicamente. No se puede predecir la respuesta individual de cada paciente a los inhibidores de la colinesterasa.

No existe información disponible sobre la aparición de efecto rebote con la discontinuación brusca del tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al donepecilo o a los derivados de la piperidina. Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS

Las recomendaciones o resultados obtenidos de los estudios clínicos en pacientes con demencia tipo Alzheimer no pueden ser extrapolados a las personas con deterioro cognitivo leve.

Aparato cardiovascular: los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos de tipo vagotónico sobre la frecuencia cardíaca (bradicardia), como consecuencia de su acción farmacológica. Esta advertencia resulta de particular importancia en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal u otros trastornos de la conducción cardíaca supraventricular. Se han comunicado episodios sincopales asociados al uso del donepecilo.

Aparato digestivo: los inhibidores de la colinesterasa podrían incrementar la secreción de ácido gástrico debido a un aumento en la actividad colinérgica. Por lo tanto, los pacientes con síntomas de sangrado gastrointestinal activo u oculto, especialmente aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa o aquellos que reciben antiinflamatorios no esteroides (AINEs), deberán controlarse en forma cuidadosa. Sin embargo, los estudios clínicos con donepecilo no demuestran, en relación al placebo, incrementos en la incidencia de úlcera péptica o de sangrado gastrointestinal.

Aparato genitourinario: como consecuencia de su acción farmacológica, el donepecilo podría causar obstrucción de la vejiga, hecho no observado en los diferentes ensayos clínicos.

Sistema nervioso: convulsiones: la información disponible sugiere que las drogas colinomiméticas tendrían algún potencial para inducir convulsiones generalizadas. Sin embargo, es necesario considerar que los ataques de este tipo pueden ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Aparato respiratorio: debido al aumento de la actividad colinérgica, los inhibidores de la colinesterasa deben indicarse con precaución a pacientes con historia de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Anestesia: debido a que el donepecilo es un inhibidor de la colinesterasa, es probable que aumente la relajación muscular de tipo succinilcolina durante la anestesia.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Efectos del donepecilo sobre el metabolismo de otras drogas

Estudios *in vitro* demostraron un bajo porcentaje de unión a las enzimas del citocromo P450 (K_i media de aproximadamente 50 - 130 μ M) y dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas del donepecilo (164 nM) existe una escasa probabilidad de interferencia. Los ensayos clínicos *in vivo* no han investigado el efecto del donepecilo sobre el clearance de diferentes drogas metabolizadas por las isoenzimas CYP3A4 (terfenadina, cisaprida) o por CYP2D6 (imipramina). Se desconoce si el donepecilo presenta un potencial de inducción enzimática.

Efectos de otras drogas sobre el metabolismo del donepecilo

Estudios realizados *in vitro* indican que el ketoconazol y la quinidina (inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6, respectivamente) inhiben el metabolismo del donepecilo. Se desconoce si este efecto también se produce *in vivo*.

Se postula que las drogas inductoras enzimáticas del CYP3A4 y CYP2D6 (fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) aumentarían el porcentaje de eliminación del donepecilo, aunque se desconoce la repercusión clínica de este hecho.

Uso con drogas colinomiméticas

Cuando los inhibidores de la colinesterasa se administran junto con succinilcolina, drogas bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos tales como el betanecol, es de esperar un efecto de tipo sinérgico.

Uso con drogas anticolinérgicas

Los inhibidores de la colinesterasa presentan el potencial de interferir con la actividad de fármacos anticolinérgicos.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Los estudios de carcinogénesis del donepecilo no han sido completados. La droga no resultó mutagénica en el ensayo de mutación reversa Ames en bacterias. Tampoco resultó clastogénico en el ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*. Se han observado algunos efectos clastogénicos en el ensayo de aberración cromosómica en cultivos de células de pulmón de hamster chino.

En estudios de fertilidad en ratas, el donepecilo no tuvo efecto sobre la misma a dosis de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la dosis humana recomendada sobre la base de mg/m²).

Embarazo: categoría C

Los estudios teratogénicos realizados en ratas embarazadas



BETA

TECNOLOGÍA
FARMACEUTICA
INNOVADORA

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio
de Salud. Certificado N° 48.068.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 -
Parque Industrial - La Rioja.

2651901

con dosis de hasta 16 mg/kg/día (aproximadamente 13 veces la dosis máxima humana recomendada sobre la base de mg/m²) y en conejas embarazadas con dosis de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 16 veces la dosis máxima humana recomendada sobre la base de mg/m²), no revelaron ninguna evidencia de potencial teratogénico del donepecilo. Sin embargo, en un estudio en el cual se administraron a ratas embarazadas dosis de hasta 10 mg/kg/día de donepecilo (aproximadamente 8 veces la dosis máxima humana recomendada sobre la base de mg/m²) a partir del día 17 de gestación hasta el día 20 de postparto, hubo un leve incremento de la depresión en el nacimiento y una leve disminución en la supervivencia de la cría hasta el día 4 de postparto a esta dosis.

No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. El donepecilo debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo posible sobre el feto.

Lactancia

No se conoce si el donepecilo se excreta en la leche humana por lo que no debe indicarse en madres que amamantan.

Uso en niños

No existen ensayos adecuados y bien controlados que muestren la seguridad y eficacia del donepecilo en esta población. Por lo tanto no se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años.

Edad

Las concentraciones plasmáticas medias de donepecilo tomadas durante el control terapéutico de la droga de pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer son comparables con aquellas observadas en jóvenes sanos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas registradas en por lo menos el 2 % de los pacientes que recibieron donepecilo en estudios clínicos controlados y cuyo índice de frecuencia fue superior al de los pacientes asignados a los grupos con placebo fueron:

Generales: cefalea, dolor y fatiga.

Aparato cardiovascular: síncope.

Aparato digestivo: náuseas, diarrea, vómitos y anorexia.

Sistema hemolinfático: equimosis.

Metabolismo y nutrición: pérdida de peso.

Sistema osteoarticular: calambres musculares y artritis.

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

Sistema urogenital: micción frecuente.

Las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia y que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron: náuseas, diarrea y vómitos.

Otras reacciones adversas comunicadas a partir de diversos ensayos clínicos se enumeran a continuación. Las mismas no tienen necesariamente relación con el tratamiento con donepecilo y en la mayoría de los casos fueron observadas con frecuencia similar en pacientes tratados con placebo en estudios controlados. Las reacciones fueron clasificadas según aparato o sistema y se ubicaron teniendo en cuenta la frecuencia de aparición (reacciones adversas frecuentes: aquellas que ocurren en por lo menos 1/100 pacientes; reacciones adversas infrecuentes: aquellas que ocurren en 1/100 a 1/1.000 pacientes).

Cuerpo en general: frecuentes: gripe, dolor pectoral y dolor de dientes. *Infrecuentes:* fiebre, edema facial, edema periorbitario, hernia hiatal, abscesos, celulitis, escalofríos, sensación de frío generalizado, sensación de embotamiento y astenia.

Aparato cardiovascular: frecuentes: hipertensión, vasodilatación, fibrilación auricular, sofocaciones e hipotensión. *Infrecuentes:* angina de pecho, hipertensión postural, infarto de miocardio, bloqueo AV de primer grado, insuficiencia cardíaca congestiva, arteritis, bradicardia, enfermedad vascular periférica, taquicardia supraventricular y trombosis venosa profunda.

Aparato digestivo: frecuentes: incontinencia fecal, sangrado gastrointestinal, hinchazón y dolor epigástrico. *Infrecuentes:* eructos, gingivitis, aumento del apetito, flatulencia, abscesos periodontales, colestiasis, diverticulitis, hipersalivación, sequedad bucal, gastritis, colon irritable, edema lingual, malestar epigástrico, gastroenteritis, aumento de las transaminasas, hemorroides, íleo, aumento de sed, ictericia, melena, polidipsia, úlcera duodenal y úlcera gástrica.

Sistema endocrino: infrecuentes: diabetes mellitus y bocio.

Sistema hemático y linfático: infrecuentes: anemia, trombocitopenia, trombocitemia, eosinofilia y eritrocitopenia.

Desórdenes metabólicos y nutricionales: frecuentes: deshidratación. *Infrecuentes:* gota, hipokalemia, aumento de la creatinquinasa, hiperglucemia, aumento de peso y aumento de la lactato-deshidrogenasa.

Sistema musculoesquelético: frecuentes: fracturas óseas. *Infrecuentes:* debilidad muscular y fasciculación muscular.

Sistema nervioso: frecuentes: delirios, temblores, irritabilidad, parestesias, agresión, vértigo, ataxia, aumento de la libido, agitación, llanto anormal, nerviosismo y afasia. *Infrecuentes:* accidente cerebro-vascular, hemorragia intracranial, ataque isquémico pasajero, hiperemocionalidad, neuralgia, sensación de frío (localizado), espasmo muscular, disforia,

anormalidad motora, hipertonia, hipoquinesia, neurodermatitis, hipostesia localizada, paranoia, disartria, disfasia, hostilidad, disminución de la libido, melancolía, pérdida emocional, nistagmo e inquietud.

Sistema respiratorio: frecuentes: disnea, dolor de garganta y bronquitis. *Infrecuentes:* epistaxis, goteo postnasal, neumonía, hiperventilación, congestión pulmonar, respiración sibilante, hipoxia, faringitis, pleuresía, colapso pulmonar, apnea del sueño y ronquidos.

Piel y anexos: frecuentes: prurito, diaforesis y urticaria. *Infrecuentes:* dermatitis, eritema, decoloración de la piel, hiperqueratosis, alopecia, dermatitis fúngica, herpes Zoster, hirsutismo, estrías, sudores nocturnos y úlcera de piel.

Sentidos especiales: frecuentes: cataratas, irritación de ojos y visión borrosa. *Infrecuentes:* sequedad de la conjuntiva, glaucoma, otalgia, tinnitus, blefaritis, disminución de la audición, hemorragia retinal, otitis externa, otitis media, disgeusia, hemorragia conjuntival, zumbido de oídos, malestar motor y moscas volantes.

Sistema urogenital: frecuentes: incontinencia urinaria y nicturia. *Infrecuentes:* disuria, hematuria, urgencia urinaria, metrorragia, cistitis, enuresis, hipertrofia de próstata, pielonefritis, imposibilidad para vaciar la vejiga, fibroadenosis mamaria, mamas fibroquísticas, mastitis, piuria, insuficiencia renal y vaginitis.

SOBREDOSIFICACION

Debido a los efectos colinomiméticos del donepecilo, los cuadros de sobredosis suelen presentarse como una crisis colinérgica caracterizada por náuseas severas, vómitos, hipersalivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. También puede haber un aumento de la debilidad muscular que, en caso de involucrar a los músculos respiratorios, puede resultar en la muerte del paciente.

Debido a que las estrategias para el manejo de la sobredosificación cambian continuamente, es aconsejable contactarse con un Centro de Toxicología a fin de determinar las últimas recomendaciones en el manejo de sobredosis de cualquier droga.

Como en cualquier caso de sobredosis, se implementarán medidas generales de soporte. Pueden utilizarse como antidotos, anticolinérgicos terciarios tales como la atropina. Las recomendaciones son administrar una dosis inicial de 1 a 2 mg IV con dosis subsiguientes basadas en la respuesta clínica. Fueron informadas respuestas atípicas en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca con otros colinomiméticos cuando fueron coadministrados con anticolinérgicos cuaternarios tales como glicopirrolato. Se desconoce si el donepecilo y/o sus metabolitos pueden ser eliminados por diálisis (hemodíalisis, diálisis peritoneal, hemofiltración).

Los signos de toxicidad detectados en animales en relación con las dosis incluyeron movimiento espontáneo reducido, posición prono, alteración de la marcha, lagrimeo, convulsiones clónicas, depresión respiratoria, hipersalivación, miosis, temblores, fasciculación y descenso de la temperatura corporal. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

CRISTAFLAR® 5 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

CRISTAFLAR® 10 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO 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.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 11.07.