

Oldinot®

Clorhidrato de Donepecilo 5 mg

Clorhidrato de Donepecilo 10 mg



Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de **Oldinot®** 5 mg contiene: núcleo: Clorhidrato de Donepecilo 5.00 mg. Excipientes: celulosa microcristalina; almidón de maíz; hidroxipropilcelulosa; lactosa hidratada; estearato de magnesio; croscarmelosa sódica. Cubierta: polietilenglicol; hidroxipropilmetilcelulosa; dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de **Oldinot®** 10 mg contiene: núcleo: Clorhidrato de Donepecilo 10.00 mg. Excipientes: celulosa microcristalina; almidón de maíz; hidroxipropilcelulosa; lactosa hidratada; estearato de magnesio; croscarmelosa sódica. Cubierta: polietilenglicol; hidroxipropilmetilcelulosa; colorante óxido de hierro amarillo; dióxido de titanio.

Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa (nootropo).
Código ATC: N06DA02.

INDICACIONES

Indicado en el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de leve a moderada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

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

La droga, es inhibidora de esta enzima con una potencia de más de mil veces mayor que la inhibición de la butirilcolinesterasa, enzima que se encuentra mayormente fuera del sistema nervioso central.

Farmacocinética

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente luego de 3 a 4 horas de la administración oral de Clorhidrato de Donepecilo.

Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva, aumentan proporcionalmente con el aumento de la dosis. La vida media de disposición terminal es de aproximadamente 70 horas, por lo que la administración de múltiples dosis diarias individuales da lugar a un acercamiento gradual al estado estable. Dicho estado, se logra dentro de las 3 semanas de iniciado el tratamiento y una vez alcanzado, las concentraciones plasmáticas de la droga y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variación durante el curso del día. Se sabe, que ni los alimentos ni la hora de administración de la dosis, influyen sobre la tasa o la extensión de la absorción de Donepecilo. El efecto de la aclorhidria sobre la absorción de Donepecilo, es desconocido.

Distribución: el Donepecilo se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas. La distribución de Donepecilo en los tejidos no se ha evaluado completamente, pero estudios efectuados sugieren que Donepecilo y/o sus metabolitos, pueden persistir en el organismo por más de 10 días.

Metabolismo y excreción: el Donepecilo se excreta intacto en la orina y también es metabolizado por el sistema citocromo P 450 a múltiples metabolitos, los cuales no se han identificados todos. Después de la administración de una sola dosis de 5 mg de Clorhidrato de Donepecilo marcado con C^{14} la radioactividad plasmática, expresada como un porcentaje de las dosis administradas, estuvo presente principalmente como Clorhidrato de Donepecilo intacto (30%) Donepecilo 6 - 0 - desmetilo (11%), cis-N-óxido de Donepecilo (9%), Donepecilo 5 - 0 - demetilo (7%) y el conjugado glucurónico de Donepecilo 5 - 0 - demetilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada se recobró a partir de la orina y el 14.5% se recobró de las heces (recuperación total del 71.5%), sugiriendo biotransformación y excreción urinaria como las rutas primarias de eliminación. No hay evidencia que sugiera circulación enterohepática del Clorhidrato de Donepecilo y/o cualquiera de sus metabolitos. Los estudios que utilizaron preparaciones de citocromo P 450 derivado de hepatocitos humanos, demostraron que CYP2D6 y CYP3A4 son las isoenzimas principales implicadas en el metabolismo del Clorhidrato de Donepecilo *in vitro*. La tasa de metabolismo del Clorhidrato de Donepecilo es lenta y no parece ser saturable. Estos hallazgos guardan correspondencia con la observación que el Clorhidrato de Donepecilo y sus metabolitos no inhiben el metabolismo de la teofilina, la warfarina, la cimetidina o la digoxina en el ser humano. Los estudios demostraron también que el metabolismo de Donepecilo no es afectado por la administración concurrente de digoxina o cimetidina.

Poblaciones especiales

Edad: las concentraciones plasmáticas medias del Clorhidrato de Donepecilo, medidas durante el monitoreo terapéutico del fármaco en pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer, son comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos.

Sexo/Raza: el sexo y la raza no afectan la depuración de Donepecilo.

Enfermedad Renal: la enfermedad renal moderada a severa no afecta la depuración de Donepecilo, por lo tanto no es necesario ajustar la dosis en esta condición.

Enfermedad hepática: la depuración de Donepecilo disminuyó en un 20% en pacientes con enferme-

dad hepática moderada. Esta disminución no es significativa, por lo tanto no es necesario ajustar la dosis en esta condición. En un estudio de 10 pacientes con cirrosis alcohólica estable, el clearance de Donepecilo disminuyó el 20% en comparación con 10 sujetos sanos de igual edad y sexo.

POSOLÓGIA / MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial del tratamiento es de una única dosis de 5 mg/día. Cada comprimido recubierto de **Oldinot®**, debe ingerirse por la noche antes de acostarse.

Oldinot® puede ser tomado con o sin alimentos.

Esta dosis inicial, se debe mantener durante un período de por lo menos un mes, de modo de alcanzar los primeros indicios de respuesta clínica al tratamiento que se está evaluando y las concentraciones de Clorhidrato de Donepecilo en el estado estable.

Una vez transcurrido el período de adaptación (un mes) la dosis puede ser aumentada a 10 mg/día en una única dosis.

Con la discontinuación del tratamiento, se ha observado una disminución progresiva de los efectos beneficiosos de **Oldinot®**. No existen evidencias que muestren efecto de rebote ante la discontinuación del tratamiento con **Oldinot®**. No debe administrarse en menores de 18 años de edad.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Clorhidrato de Donepecilo o los derivados de la piperidina.

Está contraindicado en embarazo

Está contraindicado en lactancia.

ADVERTENCIAS

Anestesia: como inhibidor de la colinesterasa, puede exagerar la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

Trastornos cardiovasculares: los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca, por ejemplo bradicardia. Esta acción adquiere importancia, en pacientes que posean enfermedad del nódulo sinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular. Se han registrado casos de síncope en asociación con el uso de Clorhidrato de Donepecilo.

Afecciones gastrointestinales: los inhibidores de la colinesterasa pueden aumentar la secreción del ácido gástrico debido a su mayor acción colinérgica. Por ello, es necesario controlar muy de cerca de los pacientes que estén medicados con **Oldinot®** y en especial a aquellos pacientes que puedan desarrollar úlceras (pacientes con antecedentes de úlcera o que estén en tratamiento concomitante con drogas antiinflamatorias no esteroideas), con la finalidad de detectar síntomas de sangrado gastrointestinal oculto o activo.

Se han registrado náuseas, diarrea y vómitos, más frecuentemente con la dosis de 10 mg/día que con la de 5 mg/día. En la mayoría de los casos, estos efectos han sido leves y transitorios, extendiéndose de una a tres semanas y mejorando a medida que se avanza en el tratamiento con Clorhidrato de Donepecilo.

Genitourinarios: los agentes colinomiméticos pueden causar retención urinaria.

Afecciones neurológicas: se cree que los colinomiméticos poseen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las convulsiones pueden ser una manifestación de enfermedad de Alzheimer.

Afecciones pulmonares: debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser descriptos con cautela a pacientes con una historia de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

PRECAUCIONES

Embarazo categoría C.

No debe ser administrado en mujeres embarazadas.

No se recomienda el uso en embarazadas, puesto que aún no se cuenta con estudios adecuados y bien controlados en dichas mujeres bajo tratamiento con Clorhidrato de Donepecilo.

Oldinot® debe emplearse en el embarazo solamente en aquellos casos en los cuales el beneficio terapéutico justifique el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No tiene indicación para uso en mujeres que estén amamantando.

Debido a que se desconoce si el Donepecilo es excretado en la leche materna, no se recomienda el uso en mujeres que estén amamantando.

Uso pediátrico

No debe ser administrado en pacientes pediátricos.

No se recomienda el uso en pacientes menores de 18 años, puesto que no existen estudios adecuados y bien controlados para documentar la inocuidad y eficacia de **Oldinot**®.

Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad.

Los estudios de carcinogenicidad con Clorhidrato de Donepecilo no han sido aún completados. El Clorhidrato de Donepecilo no fue mutagénico en el estudio de la mutación reversa Ames en bacterias. En la prueba de aberraciones cromosómicas en cultivos de células de pulmón de hamsters chino (PHC), se observaron algunos efectos clastogénicos. En el modelo del micronúcleo murino *in vivo*, Donepecilo no fue clastogénico. Donepecilo no produjo efectos sobre la fertilidad de las ratas con dosis de hasta 10 mg/día (aproximadamente ocho veces el máximo recomendado en dosis en humanos, en base a mg/m²).

Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones farmacológicas

Se realizaron estudios *in vitro* entre drogas con alta ligadura proteica (96%) y otras drogas tales como furosemida, digoxina y warfarina. El Donepecilo en concentraciones de 0.3-10 µg/ml, no afecta la ligadura de furosemida (5 µg/ml), digoxina (2 µg/ml) y warfarina (3 µg/ml) a la albúmina humana. De modo similar la unión de Donepecilo, no está afectada por furosemida, digoxina y warfarina.

Efecto del Clorhidrato de Donepecilo sobre el metabolismo de otras drogas: no se han desarrollado estudios clínicos *in vivo* que determinen el efecto del Clorhidrato de Donepecilo sobre la depuración de drogas metabolizadas por el sistema citocromo CYP 3A4 (por ejemplo cisaprida, terfenadina) o por el CYP 2D6 (por ejemplo imipramina). Sin embargo, los estudios *in vitro*, muestran un bajo índice de unión a estas enzimas (Ki media, alrededor de 50 a 130 µM). Dada las concentraciones plasmáticas terapéuticas de Clorhidrato de Donepecilo (164 µM), la probabilidad de interacción es baja. No se conoce el potencial de inducción enzimática del Clorhidrato de Donepecilo.

Efecto de otras drogas sobre el metabolismo del Clorhidrato de Donepecilo: los inhibidores de las isoenzimas CYP 3A4 y 2D6, ketoconazol y quinidina, respectivamente, inhiben el metabolismo de Donepecilo *in vitro*. En cambio, los inductores de las isoenzimas CYP 3A4 y 2D6: fenitoína, carbamacepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital, aumentan el índice de eliminación de Clorhidrato de Donepecilo.

Uso con agentes anticolinérgicos: los inhibidores de la colinesterasa presentan el potencial de interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos.

Uso con agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa: cuando los inhibidores de la colinesterasa se administran conjuntamente con la succinilcolina, los bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos, como el betanecol, pueden provocar un efecto sinérgico.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas que conducen a la discontinuación del medicamento: los porcentajes de discontinuación por reacciones adversas en estudios clínicos controlados con 5 mg diarios de Donepecilo, fue alrededor del 5% comparable con los observados en los grupos tratados con placebo. El porcentaje de discontinuación fue mayor en pacientes que recibieron siete días de tratamiento con 5 mg/día para posteriormente continuar con 10 mg/día.

Las reacciones adversas que más frecuentemente condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, insomnio, calambres y fatiga.

Reacciones adversas registradas en los estudios clínicos controlados: las reacciones adversas citadas reflejan la experiencia obtenida en estudios clínicos estrictamente controlados en un grupo de pacientes especialmente seleccionados. Estos índices de frecuencia no corresponden a los registrados en la clínica médica o en otros estudios clínicos, ya que las condiciones de uso, la conducta registrada y el tipo de pacientes tratados pueden diferir.

Se detallan los signos y síntomas registrados en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron Donepecilo en estudios clínicos controlados contra placebo, y cuyo índice de frecuencia fue superior al de los pacientes asignados a los grupos con placebos. En términos generales las reacciones adversas se produjeron con mayor frecuencia en mujeres y a medida que avanza la edad de los pacientes.

Generales: *frecuentes:* influenza, precordialgia, odontalgia. *Infrecuentes:* fiebre, edema facial, edema periorbitario, hernia hialal, abscesos, celulitis, escalofríos, frialdad generalizada, embotamiento, disminución de la atención.

Sistema cardiovascular: *frecuentes:* hipertensión, vasodilatación, fibrilación auricular, sofocos, hipotensión. *Infrecuentes:* angina de pecho, hipotensión postural, infarto de miocardio, bloqueo aurículoventricular (de 1° grado), insuficiencia cardíaca congestiva, arteritis, bradicardia, enfermedad vascular periférica, taquicardia supraventricular, trombosis de las venas profundas.

Aparato digestivo: *frecuentes:* incontinencia, sangrado gastrointestinal, inflamación, epigastralgia. *Infrecuentes:* eructos, gingivitis, aumento del apetito, flatulencia, abscesos periodontales, coleditiásis, diverticulitis, sialorrea, boca seca, gastritis, colon irritable, edema de lengua, malestar epigástrico, gastroenteritis, aumento de los niveles de las transaminasas, hemorroides, íleo, ictericia, melena, polidipsia, úlcera duodenal, úlcera estomacal.

Sistema endócrino: *infrecuentes:* diabetes mellitus, bocio.

Sistema hemolinfático: *infrecuentes:* anemia, trombocitemia, trombocitopenia, eosinofilia, eritrocitopenia.

Trastornos metabólicos y nutricionales: *frecuentes:* deshidratación. *Infrecuentes:* gota, hipocalemia, aumento de CPK, hiperglucemia, aumento de peso, aumento de LDH.

Aparato músculo-esquelético: *frecuentes:* fracturas óseas. *Infrecuentes:* debilidad muscular, fasciculación de los músculos de la cara.

Sistema nervioso: *frecuentes:* delirios, temblores, irritabilidad, parestesias, agresión, vértigo, ataxia, aumento de la libido, inquietud, llanto anormal, nerviosismo, afasia. *Infrecuentes:* ACV, hemorragia intracraneana, accidente isquémico transitorio, labilidad emocional, neuralgias, frialdad localizada, espasmos musculares, disforia, anomalía en la marcha, hipertonia, hipokinesia, neurodermatitis, entumecimiento localizado, paranoia, disartria, hostilidad, disminución de la libido, melancolía, retraimiento emocional, nistagmus.

Aparato respiratorio: *frecuentes:* disnea, dolor de garganta, bronquitis. *Infrecuentes:* epistaxis, alteración en la secreción nasal, neumonía, hiperventilación, congestión pulmonar, sibilancias, hipoxia, faringitis, pleuresía, colapso pulmonar, apnea durante el sueño, ronquidos.

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

Sentidos especiales: *frecuentes:* cataratas, irritación de los ojos, visión borrosa. *Infrecuentes:* xerostomía, glaucoma, otalgia, tinnitus, blefaritis, hipoacusia, hemorragia retiniana, otitis externa y media, disgeusia, hemorragia conjuntival, vértigo al movimiento, manchas oculares.

Aparato genitourinario: *frecuentes:* incontinencia urinaria, nicturia. *Infrecuentes:* disuria, hematuria, urgencia miccional, metrorragia, cistitis, enuresis, hipertrofia prostática, pielonefritis, obstrucción urinaria, fibroadenosis mamaria, enfermedad fibroquística de las mamas, mastitis, piuria, insuficiencia renal, vaginitis.

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

SOBREDOSIFICACIÓN

Como en cualquier caso de sobredosis, se deben utilizar medidas de soporte generales. La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa puede resultar en crisis colinérgica caracterizada por severas náuseas, vómitos, salivación, diaforesis, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. El aumento de la debilidad muscular es una posibilidad y puede provocar la muerte si los músculos respiratorios están involuacrados.

Los anticolinérgicos terciarios, como la atropina, pueden usarse como antídoto para la sobredosis de **Oldinot**®. Se recomienda la administración endovenosa de sulfato de atropina, titulado para obtener el efecto deseado: una dosis inicial de 1.0 a 2.0 mg por vía IV, con dosis subsiguientes basadas en la respuesta clínica. Se han registrado respuestas atípicas en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cuando se administraron otros colinomiméticos conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios, tales como el glucopirrolato. Se desconoce si **Oldinot**® y/o sus metabolitos pueden extraerse por diálisis (hemodialisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

En los animales, entre los signos de toxicidad relacionados con la dosis, se mencionan, reducción en el movimiento espontáneo, posición decúbite prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, depresión respiratoria, salivación, miosis, fasciculación y menor temperatura de la superficie corporal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.

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

- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160.

Para otras consultas:

Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

PRESENTACIÓN

Oldinot® de 5 mg y **Oldinot**® de 10 mg: envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS 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.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 51.099.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos Nº 2809, Los Polvorines,

Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | elea.com

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Octubre/2003



Elea