

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULAS**LIRPAN, 5 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Donepecilo clorhidrato 5,00 mg. Excipientes: povidona K-30 6,38 mg, lactosa 142,50 mg, almidón de maíz 30,90 mg, croscarmelosa sódica 10,00 mg, talco 5,14 mg, estearato de magnesio 1,60 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E-15 3,10 mg, dióxido de titanio 3,56 mg, polietilenglicol 6000 1,16 mg, propilenglicol 0,51 mg, sacarina sódica 0,15 mg.

LIRPAN, 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Donepecilo clorhidrato 10,00 mg. Excipientes: povidona K-30 6,38 mg, lactosa 138,20 mg, almidón de maíz 30,00 mg, croscarmelosa sódica 10,00 mg, talco 5,14 mg, estearato de magnesio 1,60 mg, laca aluminica azul índigo carmín 0,23 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E-15 3,10 mg, dióxido de titanio 3,53 mg, polietilenglicol 6000 1,16 mg, propilenglicol 0,51 mg, sacarina sódica 0,15 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa.

Código ATC: N06DA02

INDICACIONES

Tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer de leve a moderada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El clorhidrato de donepecilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, que representa la forma de colinesterasa que predomina a nivel cerebral. El clorhidrato de donepecilo inhibe la acetilcolinesterasa con una potencia mil veces mayor a la inhibición de la butirilcolinesterasa, enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central. Pacientes con enfermedad de Alzheimer a los cuales se les administró dosis diarias individuales de 5 ó 10 mg de la droga, exhibieron una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa (medida en membranas eritrocíticas) del 63,6% y del 77,3% en forma respectiva. La actividad de la butirilcolinesterasa no fue inhibida utilizando estos límites posológicos.

FARMACOCINÉTICA

La administración oral del clorhidrato de donepecilo alcanza concentraciones plasmáticas predecibles con valores máximos a las 3 ó 4 hs de administrarse la dosis. Tanto las concentraciones plasmáticas como el área bajo la curva se elevan en forma proporcional con la dosis. La vida media es de aproximadamente 70 hs, por lo que al administrar múltiples dosis diarias individuales se logra un acercamiento gradual al estado estable. Dicho estado se logra dentro de las tres semanas de iniciado el tratamiento. Una vez alcanzado, las concentraciones plasmáticas y la actividad farmacodinámica muestran escasa variación a lo largo del día. Los alimentos y la hora de administración de la dosis no influyen sobre la tasa o la extensión de la absorción de la droga. Se desconoce el efecto de la aclorhidria sobre la absorción de la droga.

Los valores de inhibición media de la actividad de la acetilcolinesterasa para dosis de 5 y 10 mg de clorhidrato de donepecilo fue del 63,6% y del 77,3% respectivamente.

La unión a proteínas plasmáticas es de un 96%. La distribución de la droga no ha sido estudiada en forma definitiva, aunque en un estudio de equilibrio de masa corporal, en voluntarios sanos, 240 hs después de la administración de una dosis de clorhidrato de donepecilo de 5 mg marcada con C¹⁴, se observó que el 28% de la droga marcada no fue recuperada, lo que sugiere que la droga madre o uno de sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

El clorhidrato de donepecilo se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 a múltiples metabolitos y en parte se excreta intacto en la orina. Después de la administración de 5 mg de clorhidrato de donepecilo marcado con C¹⁴ la radioactividad plasmática, expresada como un porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como droga madre intacta 30%, donepecilo 6-O-desmetilo 11%, cis-N-óxido de donepecilo 9%, donepecilo 5-O-desmetilo 7% y el conjugado glucurónico de donepecilo 5-O-desmetilo 3%. Alrededor del 57% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y el 14,5% en materia fecal, lo que sugirió biotransformación y excreción urinaria como las principales vías de eliminación.

En la orina se recuperaron los siguientes metabolitos: clorhidrato de donepecilo 16,9%, donepecilo L-debencílico 6,1%, glucurónico de donepecilo 6-O-desmetilo 4,9%, glucurónico de donepecilo 5-O-desmetilo 2,1%, cis-N-óxido donepecílico 1,9%, donepecilo 6-O-desmetilo 1,5% y donepecilo 5-O-desmetilo 1,1%. Siguen sin identificarse los restantes metabolitos urinarios. No existe evidencia que sugiera la presencia de circulación enterohepática de sus metabolitos.

Las principales isoenzimas implicadas en el metabolismo del clorhidrato de donepecilo in vitro son CYP2D6 y CYP3A4.

Las concentraciones plasmáticas medias de la droga fueron medidas durante ensayos terapéuticos en pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer y dichas concentraciones resultaron comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos. El sexo y la raza no afecta la depuración de la droga. La enfermedad renal moderada a severa no afecta la depuración de la droga, por lo que no resulta necesario ajustar la dosis. En pacientes con enfermedad hepática moderada la depuración del clorhidrato de donepecilo disminuyó en un 20% pero esta disminución no es significativa, por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada es de 5 mg diarios en una toma. Se recomienda administrarlo por la noche antes de acostarse. La dosis de 5 mg debe administrarse durante un período no menor a 1 mes, hasta alcanzar los primeros indicios de respuesta al tratamiento y concentraciones estables del fármaco. Una vez transcurrido este primer período la dosis de LIRPAN puede aumentarse a 10 mg diarios en una sola toma. La dosis máxima recomendada es de 10 mg diarios. No existen estudios que hallan evaluado dosis superiores a los 10 mg por día. Si se suspende el tratamiento se observa una disminución progresiva de los efectos de LIRPAN. No existen evidencias que sugieran la existencia de efecto rebote al suspender en forma abrupta el tratamiento.

Su uso está contraindicado en niños y adolescentes.

Insuficiencia renal y hepática:

Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia hepática de intensidad leve a moderada o con insuficiencia renal.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de donepecilo o a los derivados de la piperidina o a alguno de los demás componentes de este medicamento. Niños y adolescentes.

ADVERTENCIAS

- *Anestesia*: LIRPAN puede exagerar la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.
- *Trastornos cardiovasculares*: los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos que se manifiestan sobre la frecuencia cardíaca produciendo bradicardia. Esta posibilidad es de mayor importancia cuando reciben tratamientos pacientes con enfermedad del nodo sinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular. Se han registrado casos de síncope en asociación al uso de donepecilo.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes después de la comercialización. Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente o que tengan antecedentes familiares de esta afección, en pacientes tratados con medicamentos que afectan al intervalo QTc o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente (p. ej., insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

- *Trastornos gastrointestinales*: debido a su actividad colinérgica, los inhibidores de la colinesterasa pueden aumentar la secreción de ácido gástrico. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a aquellos pacientes con riesgo de desarrollo de úlcera (antecedentes de úlcera o tratamientos concomitantes con drogas AINES). Los estudios clínicos no demostraron aumentos, comparado con el placebo, en la incidencia de úlcera péptica y de sangrado gastrointestinal.
- *Trastornos genitourinarios*: los agentes colinomiméticos pueden producir retención urinaria, si bien los estudios clínicos con clorhidrato de donepecilo no registraron dichos efectos.
- *Trastornos neurológicos*: se cree que los agentes colinérgicos tienen potencial para causar convulsiones generalizadas. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que las convulsiones pueden ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.
- *Trastornos respiratorios*: debido a su actividad colinérgica, los inhibidores de la colinesterasa deben ser indicados con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.
- *Daño hepático grave*: No existen datos respecto a los pacientes que sufren daño hepático grave.
- *Síndrome Neuroléptico Maligno*: el síndrome neuroléptico maligno (SNM), una condición potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles elevados de creatina fosfoquinasa, se ha reportado que ocurre muy raramente en asociación con Donepecilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos concomitantes. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobulinuria (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, debe interrumpirse el tratamiento.

PRECAUCIONES

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios apropiados y bien controlados en mujeres embarazadas. Este producto debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto. Por lo tanto, en general no se recomienda su uso en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo se excreta por vía de la leche materna, por lo tanto, no se recomienda su uso durante la lactancia.

Uso pediátrico

Su uso está contraindicado en niños y adolescentes.

Uso en geriatría

Debe utilizarse con precaución en ancianos, ya que estos muestran un riesgo aumentado de obstrucción urinaria debido a patología prostática.

Interacciones medicamentosas

Efecto del clorhidrato de donepecilo sobre el metabolismo de otras drogas: No se han realizado estudios clínicos in vivo que determinen el efecto de clorhidrato de donepecilo sobre la eliminación de drogas cuyo metabolismo se lleva a cabo a través del sistema del citocromo CYP3A4 (ej.: cisapride, terfenadina) o por el CYP2D6 (ej.: imipramina). Los estudios in vitro han demostrado un bajo índice de unión a estas enzimas. Teniendo en cuenta las concentraciones plasmáticas terapéuticas del clorhidrato de donepecilo, la probabilidad de que se produzca una interacción es baja. No se conoce el potencial de inducción enzimática del clorhidrato de donepecilo.

Efectos de otras drogas sobre el metabolismo del clorhidrato de donepecilo: El ketoconazol y la quinidina inhiben el metabolismo del clorhidrato de donepecilo in vitro, a través de la inhibición de las isoenzimas CYP 3A4 y 2D6. Los inductores de dichas isoenzimas (ej.: fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían aumentar el índice de depuración del clorhidrato de donepecilo.

Uso concomitante con agentes anticolinérgicos: los inhibidores de la colinesterasa pueden interferir con la actividad de la medicación anticolinérgica.

Uso concomitante con agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa: cuando este producto se administra junto a succinilcolina, agentes bloqueantes neuromusculares similares o agonistas colinérgicos como el Betanecol, se puede producir un efecto sinérgico.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes con donepecilo. Se recomienda precaución cuando se utilice donepecilo en combinación con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc y puede ser necesaria la monitorización clínica (ECG). Algunos ejemplos son: Antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina) Antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol) Ciertos antidepresivos (p. ej., citalopram, escitalopram, amitriptilina) Otros antipsicóticos (p. ej., derivados de la fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona) Ciertos antibióticos (p. ej., claritromicina, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Los estudios sobre carcinogénesis aún no han sido completados. En la prueba de aberraciones cromosómicas en cultivos de células de pulmón de hámster chino, se observaron algunos efectos clastogénicos. En el modelo del micronúcleo murino in vivo, clorhidrato de donepecilo no fue clastogénico. En dosis de hasta 10 mg/día esta droga no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer puede causar deterioro de la capacidad del paciente para conducir o para utilizar maquinaria. Además, hidrocloreto de donepecilo puede inducir fatiga, mareos y calambres musculares, principalmente al inicio o al incrementar la dosis. La capacidad de los pacientes con Alzheimer tratados con Donepecilo para conducir u operar con maquinaria compleja debe ser evaluada de forma rutinaria por el médico que les está tratando.

REACCIONES ADVERSAS

Los acontecimientos adversos más frecuentes son: diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

A continuación, se relacionan las reacciones adversas que se han notificado en más de un solo caso aislado ordenadas por sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$, $< 4/1.000$).

Clase de sistema de órganos.	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias			Pequeño incremento en la			

			concentración sérica de la creatinquinasa muscular.			
Trastornos cardíacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular Bloqueo auriculo-ventricular.		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastorno del sistema nervioso		Síncope * ¹ Mareos Insomnio	Convulsiones * ¹	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno. ⁴	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Nauseas	Vómitos Molestias abdominales	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástricas y duodenal.			
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.		Calambres musculares			Rabdomiólisis ⁵	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia				
Infecciones e infestaciones		Resfriado común				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.		Accidentes Incluidas caídas				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor				
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática que incluye		

				hepatitis ***3		
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones **2 Agitación **2 Conducta agresiva **2				

*1 En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debería considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas.

**2 Los casos de alucinaciones, agitación y conducta agresiva se han resuelto al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

***3 En casos de disfunción hepática de origen desconocido, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

⁴ Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia muy rara (<1/10.000): Síndrome neuroléptico maligno.

⁵ Trastornos musculoesqueléticos

Frecuencia muy rara (< 1/10.000): Rabdomiólisis.

Se ha reportado la ocurrencia de rabdomiólisis independientemente del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha asociación temporal con el inicio de donepecilo o el aumento de la dosis.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa se caracteriza por presentar desde un punto de vista clínico síntomas como náuseas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. En caso de compromiso de los músculos respiratorios se puede producir la muerte.

El tratamiento se basa en la administración intravenosa de sulfato de atropina, titulando la dosis hasta alcanzar el efecto deseado. La dosis inicial es de 1 a 2 mg por vía intravenosa con dosis adicionales de acuerdo a la respuesta clínica. Se desconoce la eficacia de la diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemofiltración) en el tratamiento de intoxicación con clorhidrato de donepecilo. Al igual que en otros casos de sobredosificación el tratamiento de sostén orientado al mantenimiento de los parámetros cardiorrespiratorios es de vital importancia.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.



PRESENTACIÓN:

LIRPAN, 5 y 10 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: Junio de 2023.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en su envase original en lugar fresco y seco, desde 15° C hasta 30° C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.
Certificado N° 49.434
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

