

administrarse la dosis. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se elevan proporcionalmente con la dosis. La vida media de disposición terminal es de aproximadamente 70 horas, por consiguiente, la administración de múltiples dosis diarias individuales da lugar a un acercamiento gradual al estado estable. El estado estable se logra dentro de las 3 semanas después de iniciarse el tratamiento. Una vez alcanzado éste, las concentraciones plasmáticas de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada, muestran poca variación durante el curso del día. Ni los alimentos ni la hora de administración influyen sobre la tasa o la extensión de la absorción. El efecto de la aclorhidría sobre la absorción del donepezilo es desconocido. Monitoreo terapéutico de la droga: las concentraciones de donepezilo en el plasma y su efecto farmacodinámico, se midieron en cada visita clínica, en todos los pacientes de los distintos estudios clínicos. Los datos de aproximadamente 750 pacientes demostraron que las concentraciones de donepezilo eran de un promedio de 24,4 y 48,7 ng/ml para las dosis de 5 y 10 mg/día, respectivamente, durante el período de aproximadamente 12 a 18 horas después de la administración. Los valores de inhibición media de la actividad de acetilcolinesterasa para cada dosis, respectivamente, fue del 63,6 % y del 7,3 %.

Distribución: El donepezilo se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas. La distribución en tejidos corporales no se ha estudiado definitivamente. Sin embargo, en un estudio de equilibrio de masa corporal, llevado a cabo en voluntarios sanos del sexo masculino, 240 horas después de la administración de una dosis individual de 5 mg de clorhidrato de donepezilo marcado con <sup>14</sup>C, aproximadamente el 28 % del donepezilo marcado permaneció sin recobrase. Esto sugiere que el donepezilo y/o uno de sus metabolitos, pueden persistir en el organismo por más de 10 días.

Metabolismo/excreción: El donepezilo se excreta sin cambios en la orina y también es metabolizado por el sistema de citocromo P450 a múltiples metabolitos, no todos los cuales se han identificado. Después de la administración de una sola dosis de 5 mg de clorhidrato de donepezilo marcado con <sup>14</sup>C la radioactividad plasmática, expresada como un porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como clorhidrato de donepezilo intacto (30%), donepezilo 6-O-desmetilo (11%), cis-N-óxido de donepezilo (9%), donepezilo 5-O-desmetilo (7%) y el conjugado glucurónico de donepezilo 5-O-desmetilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada se recuperó a partir de la orina y el 14,5% se recuperó de las heces (recuperación total del 71,5%), sugiriendo biotransformación y excreción urinaria como las rutas primarias de eliminación.

De la radioactividad recobrada en la orina, las cantidades aproximadas de cada molécula identificada, representadas como un porcentaje de la dosis administrada son: clorhidrato de donepezilo 16,9%, donepezilo N-debenzilo 6,1%, glucurónico de donepezilo 6-O-desmetilo 4,9%, glucurónico de donepezilo 5-O-desmetilo 2,1%, cis-N-óxido de donepezilo 1,9%, donepezilo 6-O-desmetilo 1,5% y donepezilo 5-O-desmetilo 1,1%. Los metabolitos urinarios restantes siguen sin identificarse. No hay evidencia que sugiera circulación enterohepática del clorhidrato de donepezilo y/o de cualquiera de sus metabolitos.

Poblaciones especiales:

<b>Edad</b>	Las concentraciones plasmáticas medias del donepezilo, medidas durante el monitoreo terapéutico del fármaco en pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer, son comparables a las observadas en voluntarios jóvenes sanos.
<b>Sexo, Raza</b>	El sexo y la raza no afectan la depuración del donepezilo.
<b>Insuficiencia renal</b>	La insuficiencia renal moderada a severa no afecta la depuración del donepezilo, por lo tanto no es necesario ajustar la dosis.
<b>Insuficiencia hepática</b>	La depuración del donepezilo disminuyó en un 20% en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Esta disminución no es significativa, por lo tanto no es necesario ajustar la dosis.

#### Sobredosis

Como es el caso con cualquier sobredosis, se deben utilizar medidas generales de mantenimiento. Las sobredosis con inhibidores de la colinesterasa pueden causar crisis colinérgicas caracterizadas por náuseas intensas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que se produzca una mayor debilidad muscular que puede causar la muerte si los músculos respiratorios se encuentran comprometidos. Tratamiento de la sobredosis:

Los anticolinérgicos terciarios, como la atropina, pueden usarse como antídoto para la sobredosis con donepezilo. Se recomienda la administración intravenosa 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.

Ante la eventualidad de una sobredosisación, concurrir al Hospital más cercano, o comunicarse con el C.I.A.T. al Tel.: 1722.

#### Presentación

Maoxel 5 mg: Envases conteniendo 20 y 30 comprimidos recubiertos.

Maoxel 10 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



**LAZAR S.A.**  
Blvr. Artigas 1158  
Tel.: 2708 8494  
MONTEVIDEO

06092021

# MAOXEL®

## DONEPEZILO CLORHIDRATO



### Comprimidos recubiertos

#### Fórmula

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

Donepezilo clorhidrato 5 mg

Contiene Lactosa

Excip. c.s.p. 1 comprimido recubierto

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Donepezilo clorhidrato 10 mg

Contiene Lactosa

Excip. c.s.p. 1 comprimido recubierto

#### Acción terapéutica

Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa (nootropo).

#### Indicaciones

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

#### Posología y formas de administración

##### Uso oral.

El tratamiento se iniciará con 5 mg diarios (una única dosis diaria).

MAOXEL se administrará por vía oral por la noche antes de acostarse. La dosis de 5 mg se mantendrá por un período de por lo menos un mes, de modo de poder alcanzar los primeros indicios de respuesta clínica al tratamiento que se está evaluando y las concentraciones de clorhidrato de donepezilo en estado estable. Una vez transcurrido el período de adaptación de la dosis (un mes) con la administración de 5 mg diarios, la dosis de MAOXEL podrá aumentarse a 10 mg diarios (en una única toma). La dosis máxima recomendada es de 10 mg diarios.

No se han realizado estudios con dosis superiores a 10 mg diarios.

Con la discontinuación del tratamiento, se ha detectado una disminución progresiva de los efectos beneficiosos de MAOXEL.

No se dispone de evidencias que señalen que se hayan producido efectos rebote con la discontinuación brusca del tratamiento.

No utilizar MAOXEL en menores de 18 años.

#### Contraindicaciones

MAOXEL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de donepezilo o los derivados de la piperidina.

Embarazo y lactancia.

#### Advertencias

**Anestesia:** MAOXEL como inhibidor de la colinesterasa, probablemente exagere la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

**Trastornos cardiovasculares:** debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). La posibilidad de que se produzca esta acción puede ser especialmente importante cuando se trata a pacientes con enfermedad del nódulo sinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular. Se han registrado casos de síncope en asociación con el uso de donepezilo.

**Afecciones gastrointestinales:** A través de su acción primaria, los inhibidores de la colinesterasa pueden incrementar la secreción del ácido gástrico debido a su mayor actividad colinérgica. Por lo tanto, será necesario controlar muy de cerca a los pacientes bajo tratamiento con MAOXEL y, en especial a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras (pacientes con antecedentes de úlcera o que reciben tratamientos concomitantes con drogas antiinflamatorias no esteroideas [AINES]), con el objetivo de detectar la presencia de síntomas de sangrado gastrointestinal oculto o activo. Los estudios clínicos con donepezilo no mostraron un incremento, en relación con el placebo en la incidencia, tanto de la úlcera péptica, como del sangrado gastrointestinal. Teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas del donepezilo, y dentro de las consecuencias prevenibles, se han registrado náuseas, diarrea y vómitos. Estos efectos, parecen presentarse más frecuentemente con la dosis de 10 mg diarios que con la de 5 mg diarios. En la mayoría de los casos, estos efectos han sido leves y transitorios, prolongándose en algunos de los casos de una a tres semanas y mejorando a medida que avanzaba el tratamiento con donepezilo.

**Genitourinarios:** aunque no se ha observado en los estudios clínicos con donepezilo, los agentes colinómiméticos pueden causar retención urinaria.

**Afecciones neurológicas:** convulsiones; se cree que los agentes colinómiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las convulsiones también pueden ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

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

## Precauciones

### Interacciones farmacológicas

*Efecto del donepezilo sobre el metabolismo de otras drogas:* no se han llevado a cabo estudios clínicos in vivo que determinen el efecto del donepezilo sobre la depuración de drogas metabolizadas por el sistema del citocromo CYP 3A4 (por ejemplo., cisaprida, terfenadina) o por el CYP 2D6 (por ej., imipramina).

*Efecto de otras drogas sobre el metabolismo del donepezilo:* el ketoconazol y la quinidina, inhibidores de las isoenzimas CYP450, 3A4 y 2D6, respectivamente inhiben el metabolismo del donepezilo in vitro. Los inductores de las isoenzimas CYP 3A4 y 2D6 (por ej., fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían incrementar el índice de eliminación del donepezilo.

*Uso con agentes anticolinérgicos:* debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa presentan el potencial de interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos.

*Uso con agentes colinómiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa:* cuando los inhibidores de la colinesterasa se administran concurrentemente con la succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos como el betanecol, se puede esperar un efecto sinérgico.

### Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad

Los estudios de carcinogenicidad con donepezilo no han sido completados. Donepezilo no fue mutagénico en el estudio de la mutación reversa Ames en bacterias.

### Embarazo: Categoría C.

No se recomienda su uso en mujeres embarazadas.

*Lactancia:* se desconoce si MAOXEL es excretado en la leche humana, por lo tanto no se recomienda su uso en mujeres en periodo de lactancia.

### Uso Pediátrico

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados para documentar la inocuidad y eficacia de MAOXEL en enfermedad alguna que ocurra en menores de 18 años. Por lo tanto no se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años.

### Uso en geriatría

A causa de que los pacientes ancianos son más propensos a obstrucción urinaria debido a patología prostática, MAOXEL debe ser administrado con precaución en pacientes geriátricos.

### Reacciones adversas

Reacciones adversas que conducen a la discontinuación del medicamento:

Los porcentajes de discontinuación por reacciones adversas en estudios clínicos controlados llevados a cabo con 5 mg diarios de donepezilo, fueron comparables en alrededor del 5% con los observados en los grupos tratados con placebo. El porcentaje de discontinuación en pacientes que recibieron siete días de tratamiento con 5 mg diarios para luego continuar con 10 mg diarios, fue superior al 13%.

En la Tabla 1, se pueden observar las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento, definidos como las reacciones adversas que se produjeron en por lo menos el 2% de los pacientes y que representan una incidencia dos veces superior a la observada en los pacientes tratados con placebo.

**Tabla 1. Reacciones adversas registradas con mayor frecuencia que condujeron a la discontinuación del tratamiento en estudios clínicos controlados (por grupo de dosificación).**

Grupo de dosificación:	Placebo	Donepezilo 5 mg/día	Donepezilo 10 mg/día
Pacientes seleccionados al azar	355	350	315
Reacción adversa /Porcentaje de discontinuación			
Náuseas	1 %	1 %	3 %
Diarrea	0 %	< 1 %	3 %
Vómitos	< 1 %	< 1 %	2 %

Reacciones adversas registradas en los estudios clínicos controlados:

En la Tabla 2, se enumeran los signos y síntomas emergentes del tratamiento, registrados en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron donepezilo 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 las mujeres y a medida que avanzaba la edad de los pacientes.

**Tabla 2. Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos controlados, en por lo menos el 2% de los pacientes que recibieron donepezilo y con mayor frecuencia que los pacientes que recibían placebo.**

Sistema corporal/Reacción adversa	Placebo (n= 355)	Donepezilo (n= 747)
Porcentaje de pacientes que presentó alguna reacción adversa	72	74
Generales		
Cefalea	9	10
Dolor, varios sitios	8	9
Accidente	6	7
Fatiga	3	5
Sistema cardiovascular		
Síncope	1	2

Sistema digestivo		
Náuseas	6	11
Diarrea	5	10
Vómitos	3	5
Anorexia	2	4
Sistema hemático y linfático		
Equimosis	3	4
Metabólico y nutricional		
Pérdida de peso	1	3
Sistema osteo muscular		
Calambres musculares	2	6
Artritis	1	2
Sistema nervioso		
Insomnio	6	9
Mareos	6	8
Depresión	<1	3
Sueños anormales	0	3
Somnolencia	< 1	2
Sistema urogenital		
Micción frecuente	1	2

### Otras reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos

Generales: Frecuentes: influenza, precordalgia, odontalgia. Infrecuentes: fiebre, edema facial, edema periorbitario, hernia hiatal, 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 primer grado), insuficiencia cardiaca congestiva, arteritis, bradicardia, enfermedad vascular periférica, taquicardia supraventricular, trombosis de las venas profundas.

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

Sistema endocrino: Infrecuentes: diabetes mellitus, bocio.

Sistema hemolinfático: Infrecuentes: anemia, trombocitopenia, eosinofilia, eritrocitopenia.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Frecuentes: deshidratación. Infrecuentes: gota, hipokalemia, aumento de CPK, hiperglucemia, aumento de peso, aumento de LDH. Aparato musculoesquelético: Frecuentes: fracturas óseas. Infrecuentes: debilidad muscular, fasciculación de los músculos de la cara.

Sistema nervioso: Frecuentes: ideas delirantes, temblores, irritabilidad, parestias, tendencia a la agresión, vértigo, ataxia, aumento de la libido, inquietud, llanto anormal, nerviosismo, afasia. Infrecuentes: ACV, hemorragia intracraneana, AIT, inestabilidad emocional, neuralgias, frialdad localizada, espasmos musculares, disforia, anomalía en la marcha, hipertonía, hipokinnesia, neurodermatitis, entumecimiento localizado, paranoia, disartria, aumento de la hostilidad, disminución de la libido, melancolía, retraimiento emocional, nistagmo.

Aparato respiratorio: Frecuentes: disnea, dolor de garganta, bronquitis. Infrecuentes: epistaxis, alteración en la secreción nasal, neumonía, hiperventilación, congestión pulmonar, sibilancias, hipoxia, faringitis, pleuresia, 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 zoster, hirsutismo, estrías, sudores nocturnos, úlceras en la piel.

Sentidos especiales: Frecuentes: cataratas, irritación de los ojos, visión borrosa. Infrecuentes: xerostomía, glaucoma, otalgia, tinitus, blefaritis, hipocausia, 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.

### Acción Farmacológica

El clorhidrato de donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. El clorhidrato de donepezilo es un inhibidor de esta enzima, con una potencia más de 1000 veces mayor que la de inhibición de la butirilcolinesterasa, una enzima que se encuentra presente mayormente fuera del sistema nervioso central. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en estudios clínicos, la administración de dosis diarias individuales de 5 o 10 mg de clorhidrato de donepezilo, causó una inhibición en estado estable de la actividad de acetilcolinesterasa (medida en membranas eritrocíticas) del 63,6 % y del 77,3 % respectivamente. La actividad de la butirilcolinesterasa, la colinesterasa plasmática predominante, no fue inhibida por el clorhidrato de donepezilo entre estos límites posológicos.

### Farmacocinética

Absorción: la administración oral de clorhidrato de donepezilo logra concentraciones plasmáticas muy predecibles, alcanzándose los valores máximos aproximadamente a las 3 a 4 horas después de