

Nº Ref.:MT1759119/22

GZR/AAC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 1823/22

Santiago, 21 de enero de 2022

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Leonardo Lucchini Servetto, Responsable Técnico y D. Richard York Nevares, Representante Legal de Laboratorios Andrómaco S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1759119, de fecha de 13 de enero de 2022, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 13 de enero de 2022, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico EVIMAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg, registro sanitario Nº F-12081/17

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2022011393449765, emitido por Tesorería General de la República con fecha 13 de enero de 2022.

TERCERO: que, los antecedentes han sido evaluado y corregidos en función de lo autorizado en el registro sanitario; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 191 de 05 de febrero de 2021, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el folleto de información al profesional para el producto farmacéutico EVIMAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg, registro sanitario Nº F-12081/17, concedido a Laboratorios Andrómaco S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
Jefe Subdepartamento de Registro Sanitario de Productos
Farmacéuticos Bioequivalentes
Departamento Agencia Nacional de Medicamentos
Instituto de Salud Pública de Chile

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED
Av. Marathon 1.000, Nuiña, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56 2) 2575 51 01
Informaciones: (56 2) 2575 52 01
www.ispch.cl



Rosana Aliaga San Martín
Ministro de Fomento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIMAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIMAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 ~~MG~~mg
(DONEPEZILO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Evimal® comprimidos recubiertos 10 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Evimal® comprimido recubierto 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Donepezilo Clorhidrato 10,0 mg

Excipientes c.s.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

24 ENE 2022

SUBDEPTO. DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOEQUIVALENTES

Para la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto ~~con película~~.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Evimal® comprimidos recubiertos está indicado para el tratamiento ~~sintomático~~ de la demencia de leve a moderadamente ~~grave en la enfermedad~~ de tipo Alzheimer.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos/Pacientes de edad avanzada

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (dosificación una vez al día). La dosis de 5 mg/día debe mantenerse durante al menos un mes con el fin de poder valorar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y permitir que se alcancen concentraciones estables de donepezilo clorhidrato. Después de la evaluación clínica al mes de tratamiento a la dosis de 5 mg/día, la dosis de Evimal® puede aumentarse hasta 10 mg/día (dosificación una vez al día). La dosis máxima diaria recomendada es de 10 mg. En los estudios clínicos no se han estudiado dosis superiores a 10 mg/día.

El tratamiento debe iniciarse y supervisarse por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico debe realizarse de acuerdo a las guías aceptadas (p. ej., DSM IV, ICD 10). ~~El tratamiento con donepezilo solamente debe comenzar si se dispone de una persona al cuidado del paciente, que controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse durante tanto tiempo como exista beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, el beneficio clínico de donepezilo debe reevaluarse de forma regular. Debe considerarse la interrupción del tratamiento cuando deje de haber evidencia de un efecto terapéutico. No se puede predecir la respuesta individual a donepezilo. Después de interrumpir el tratamiento, se observa una disminución gradual de los efectos beneficiosos de donepezilo.~~

Insuficiencia renal y hepática

La dosis en pacientes con insuficiencia renal no difiere de la general, debido a que el aclaramiento de hidrocloreuro de donepezilo no se ve afectado. Debido al posible aumento en la exposición en insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2), ~~debe realizarse un escalamiento de la dosis según la tolerabilidad individual. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIMAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Población pediátrica

No está recomendado el uso de Evimal® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Forma de administración

Evimal® debe tomarse por vía oral, por la noche, justo antes de acostarse.

4.3 Contraindicaciones

Evimal® comprimidos recubiertos está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a donepezilo clorhidrato, a derivados de la piperidina o a alguno de los excipientes utilizados en la formulación.

Evimal® comprimidos recubiertos está contraindicado en el embarazo y lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha investigado el uso de donepezilo en pacientes con demencia de Alzheimer grave, otros tipos de demencia u otros tipos de falta de memoria (p. ej., deterioro cognitivo relacionado al envejecimiento).

Anestesia: Donepezilo, como inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Enfermedades Cardiovasculares: Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (p. ej., bradicardia). El potencial de esta acción puede ser especialmente importante en pacientes con “enfermedad del seno” u otras enfermedades de la conducción cardíaca supraventricular, los bloqueos seno-auriculares o aurículo-ventriculares.

Se han notificado casos de síncope y convulsiones. Al estudiar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas.

Enfermedades Gastrointestinales: Debe monitorizarse a los pacientes con elevado riesgo de desarrollar úlceras, p. ej. aquéllos con antecedentes de enfermedad ulcerosa o los que reciben medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma concomitante, para observar si aparecen síntomas. Sin embargo, los ensayos clínicos con donepezilo no mostraron ningún aumento, en relación al placebo, en la incidencia de úlceras pépticas o de hemorragia gastrointestinal.

Enfermedades Genitourinarias: Los colinomiméticos pueden producir obstrucción del flujo de salida de la vejiga, aunque no se han observado en los estudios clínicos con donepezilo.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): Se ha notificado muy raramente **especialmente en pacientes que también estaban recibiendo antipsicóticos de forma concomitante** en asociación con donepezilo la aparición del SNM, trastorno potencialmente amenazante para la vida caracterizado por **hipertermia, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia, agitación, delirio, rigidez muscular que puede potencialmente conducir a rabdomiólisis**. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable, se debe interrumpir el tratamiento. ~~hipertermia, rigidez muscular, disautonomía, alteración de la conciencia y niveles elevados de creatina fosfoquinasa sérica, especialmente en pacientes que también estaban recibiendo antipsicóticos de forma concomitante. Otros signos adicionales pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o si presenta fiebre alta sin explicación y sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, debe interrumpirse el tratamiento.~~

***Rabdomiólisis:* Es una condición caracterizada por la destrucción del músculo estriado, cuyos síntomas clínicos pueden incluir dolor muscular, fiebre, debilidad, náusea y orina de color oscuro. Rabdomiólisis puede provocar anomalías potencialmente mortales del ritmo cardíaco e insuficiencia renal. El**

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIMAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

tratamiento con donepezilo debe ser discontinuado si se produce dolor muscular o se detectan niveles elevados de mioglobina en sangre u orina o se produce una falla renal aguda.

Trastornos Respiratorios: Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben prescribirse con precaución en pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva. Debe evitarse la administración concomitante de donepezilo con otros inhibidores de acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Insuficiencia Hepática Grave: No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias sobre excipientes: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa-o galactosa no deben tomar este medicamento.

Mortalidad en los Estudios Clínicos sobre Demencia Vascular: Se realizaron tres estudios clínicos de 6 meses de duración estudiando los criterios individuales de NINDS-AIREN para la probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIREN están diseñados para identificar pacientes cuyas demencias parecen ser secundarias solamente a causas vasculares, y así excluir a pacientes con enfermedad de Alzheimer. En el primer ensayo, las tasas de mortalidad fueron 2/198 (1,0%) con 5 mg de donepezilo clorhidrato, 5/206 (2,4%) con 10 mg de donepezilo clorhidrato y 7/199 (3,5 %) con placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron 4/208 (1,9%) con 5 mg de donepezilo clorhidrato, 3/125 (1,4%) con 10 mg de donepezilo clorhidrato y 1/193 (0,5%) con placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron 11/648 (1,7%) con 5 mg de donepezilo clorhidrato y 0/326 (0%) con placebo. Las tasas de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de donepezilo clorhidrato (1,7%) fueron numéricamente superiores a las del grupo placebo (1,1%), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que tomaron, bien donepezilo clorhidrato o bien placebo, parecen ser el resultado de diferentes causas vasculares, que podría esperarse en esta población de edad avanzada con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares graves, no mortales y mortales, mostró que no había ninguna diferencia en la tasa de incidencia del grupo de donepezilo clorhidrato comparado con el grupo placebo.

Agrupando estudios con pacientes que sufren enfermedad de Alzheimer (n = 4.146) y cuando estos estudios en enfermedad de Alzheimer se agruparon con otros estudios en demencia, incluyendo estudios en demencia vascular (n total = 6.888), la tasa de mortalidad en los grupos de placebo excedió numéricamente a la de los grupos de donepezilo clorhidrato.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Donepezilo clorhidrato y/o cualquiera de sus metabolitos no inhibe el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina o digoxina en humanos. El metabolismo de donepezilo clorhidrato no está afectado por la administración concomitante de digoxina o cimetidina. Los estudios *in vitro* han demostrado que el citocromo P450, isoenzimas 3A4 y en menor extensión 2D6, están involucradas en el metabolismo de donepezilo. Los estudios *in vitro* de interacción farmacológica demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores CYP3A4 y 2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo de donepezilo. Por tanto, éstos y otros inhibidores CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol aumentó las concentraciones medias de donepezilo en aproximadamente un 30%.

Los inductores enzimáticos, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de donepezilo. Ya que se desconoce la magnitud de un efecto inhibidor o inductor, las combinaciones de estos medicamentos deben utilizarse con precaución.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIMAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Donepezilo clorhidrato tiene potencial para interferir con medicamentos que tienen actividad anticolinérgica. También hay un potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes con medicamentos como succinilcolina, otros agentes bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o agentes betabloqueantes, que tienen efectos sobre la conducción cardíaca.

Población pediátrica

Se han realizado sólo en adultos estudios de interacción.

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de donepezilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratogénico, pero han demostrado toxicidad peri- y postnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en los humanos. No debe utilizarse Evimal® durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Lactancia

Donepezilo se excreta en la leche de ratas. Se desconoce si donepezilo clorhidrato se excreta en la leche materna humana, y no hay estudios en mujeres en período de lactancia. Por tanto, las mujeres en tratamiento con donepezilo no deben dar el pecho al niño.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer puede provocar deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar máquinas.

Además, donepezilo clorhidrato puede provocar fatiga, mareos, somnolencia y calambres musculares, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. La influencia de donepezilo clorhidrato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas en número superior a un caso aislado, clasificadas por órganos del sistema MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy 5 de 10 frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<i>Sistema de Clasificación de Órganos</i>	<i>Muy Frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Muy raras</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Resfriado común			
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Anorexia			
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Alucinaciones ² Agitación ² Conducta			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIMAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

		agresiva ² Sueños anormales y pesadillas ²			
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Síncope ¹ Mareos Insomnio	Convulsiones ¹	Síntomas extrapiramidales	
<i>Trastornos cardíacos</i>			Bradicardia	Bloqueo sino-auricular Bloqueo aurículo-ventricular	Síndrome neuroléptico maligno
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea Náuseas	Vómitos Molestia abdominal	Hemorragia gastrointestinal Úlcera gástrica y duodenal Hipersecreción salivar		
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Disfunción hepática incluyendo hepatitis ³	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción Prurito			
<i>Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo</i>		Calambres musculares			Rabdomiolisis ⁴
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Incontinencia urinaria			
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor			
<i>Exploraciones complementarias</i>			Pequeño aumento en la concentración plasmática de la creatina quinasa muscular		
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Accidentes			

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIMAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

¹ En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debe considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas (ver sección 4.4).

² Los casos de alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, agitación y conducta agresiva se han resuelto con una reducción de la dosis o suspendiendo el tratamiento.

³ En casos de disfunción hepática inexplicada, debe considerarse la suspensión del tratamiento con Evimal®.

⁴ Se ha notificado la aparición de rabdomiólisis con independencia del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha relación temporal con el inicio del tratamiento con donepezilo o el aumento de la dosis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de farmacovigilancia de Medicamento de Uso Humano.

4.9 Sobredosis

La dosis letal media estimada de donepezilo clorhidrato tras la administración de una dosis única oral en ratones y en ratas es de 45 y 32 mg/kg, respectivamente, o aproximadamente, 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg al día. Se observaron signos de estimulación colinérgica relacionados con la dosis en animales, e incluyeron movimiento espontáneo reducido, posición en decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, respiración deprimida, salivación, miosis, fasciculación y baja temperatura corporal superficial.

La sobredosificación con inhibidores de colinesterasa puede producir crisis colinérgicas caracterizadas por náuseas intensas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones.

Una posibilidad es el aumento de la debilidad muscular que puede producir la muerte si están implicados los músculos respiratorios.

Como ocurre en cualquier caso de sobredosis, deben utilizarse medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios como la atropina, pueden utilizarse como antídoto en la sobredosis por donepezilo. Se recomienda sulfato de atropina intravenoso para ajustar el efecto; una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg IV con dosis posteriores en base a la respuesta clínica.

Se han notificado casos de respuestas atípicas en la presión sanguínea y en la frecuencia cardíaca con otros colinomiméticos cuando se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios como glicopirrolato. Se desconoce si donepezilo clorhidrato y/o sus metabolitos pueden eliminarse mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos antidemencia; anticolinesterásicos.

Código ATC: N06DA02.

Donepezilo clorhidrato es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. Donepezilo clorhidrato es *in vitro* unas 1.000 veces más potente como

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIMAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

inhibidor de esta enzima que la butirilcolinesterasa, una enzima que está presente principalmente fuera del sistema nervioso central.

En pacientes con demencia de Alzheimer que participaron en estudios clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5 mg o 10 mg de donepezilo, produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado estacionario (medido en membranas de eritrocitos) del 63,6% y 77,3%, respectivamente, medido tras la administración de la dosis. Se ha demostrado que la inhibición de la acetilcolinesterasa (ACE) en eritrocitos por donepezilo clorhidrato está correlacionada con los cambios en ADAS-Cog, una escala sensible que examina los aspectos cognitivos seleccionados. No se ha estudiado el potencial de donepezilo clorhidrato para alterar el curso de la neuropatología subyacente. Por ello, no puede considerarse que donepezilo tenga efecto sobre el progreso de la enfermedad. Se ha investigado la eficacia del tratamiento con donepezilo en cuatro estudios clínicos controlados con placebo, 2 estudios de 6 meses de duración y 2 estudios de 1 año de duración.

El análisis de 6 meses de tratamiento con donepezilo se realizó utilizando una combinación de tres criterios de eficacia del medicamento: la ADAS-cog (una medida del desarrollo cognitivo), una entrevista clínica basada en la impresión del cuidador (CIBIC) (una medida de la función global), y en la subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia (CDR-ADL) (una medida de la capacidad en las relaciones sociales, en el hogar, en los hobbies y en el aseo personal).

Se consideró que respondieron al tratamiento los pacientes que cumplieron los criterios expuestos a continuación.

Respuesta = Mejoría de ADAS-Cog en al menos 4 puntos
Ningún deterioro de CIBIC
Ningún deterioro en la subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia.

	% Respuesta	
	Población por intención de tratar N= 365	Población evaluable N=352
Grupo Placebo	10%	10%
Grupo Donepezilo, 5 mg	18%*	18%*
Grupo Donepezilo, 10 mg	21%*	22%**

* p<0, 05

**p<0, 01

Donepezilo produjo un aumento estadísticamente significativo dependiente de la dosis en el porcentaje de pacientes que fueron considerados como respondedores al tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzaron, aproximadamente, a las 3 a 4 horas tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva aumentaron de forma proporcional a la dosis. La semivida de eliminación es de 70 horas, aproximadamente, por ello, la administración de dosis únicas diarias múltiples da lugar a una aproximación gradual al estado estable. El estado estable se alcanza, aproximadamente, a las 3 semanas del inicio del tratamiento. Una vez se alcanza el estado estable, las concentraciones plasmáticas de donepezilo clorhidrato y la actividad farmacodinámica relacionada muestran una pequeña variabilidad durante el día. Los alimentos no afectan a la absorción de donepezilo clorhidrato.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIMAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Distribución

Donepezilo clorhidrato se une a las proteínas plasmáticas humanas en un 95%, aproximadamente. Se desconoce la unión a proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepezilo. No se ha estudiado suficientemente la distribución de donepezilo clorhidrato en diversos tejidos corporales. Sin embargo, en un estudio de equilibrio de masas realizado en voluntarios varones sanos, a las 240 horas tras la administración de una dosis única de 5 mg de donepezilo clorhidrato marcado con ¹⁴C, aproximadamente el 28% de la dosis marcada permanecía sin recuperar. Esto sugiere que donepezilo clorhidrato y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

Biotransformación/Eliminación

Donepezilo clorhidrato se excreta inalterado en la orina, y metabolizado por el sistema del citocromo P450, a múltiples metabolitos, no todos ellos identificados. Tras la administración de una dosis única de 5 mg de donepezilo clorhidrato marcado con ¹⁴C, la radioactividad plasmática expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como donepezilo clorhidrato inalterado (30%), 6-O-desmetil donepezilo (11% -único metabolito que muestra actividad similar a la de donepezilo clorhidrato), donepezilo-cis-N-óxido (9%), 5-O-desmetil donepezilo (7%) y el conjugado glucurónico de 5-O-desmetil donepezilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada se recuperó en la orina (17% como donepezilo inalterado) y el 14,5% se recuperó en las heces, sugiriendo una biotransformación y excreción urinaria como las principales vías de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de donepezilo clorhidrato y/o de sus metabolitos.

Las concentraciones plasmáticas de donepezilo disminuyen, con una semivida de 70 horas, aproximadamente.

El sexo, la raza y los antecedentes de tabaquismo no tienen ninguna influencia significativa sobre las concentraciones plasmáticas de donepezilo clorhidrato. No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de donepezilo en sujetos ancianos sanos ni en pacientes con demencia vascular o con enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, los niveles plasmáticos medios en pacientes están próximos a los valores en voluntarios jóvenes sanos.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada tuvieron unas concentraciones aumentadas de donepezilo en el estado estable; AUC media en un 48% y C_{max} media en un 39% (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Numerosos estudios en animales de experimentación han demostrado que este compuesto produce pocos efectos distintos a los efectos farmacológicos previstos, consistentes con su acción como estimulador colinérgico (ver sección 4.9). Donepezilo no es mutagénico en ensayos de mutación de células de mamíferos y bacterianas. Se observaron algunos efectos clastogénicos *in vitro* a concentraciones claramente tóxicas para las células y a más de 3.000 veces las concentraciones plasmáticas en el estado estable. No se observaron otros efectos clastogénicos o genotóxicos en el modelo de micronúcleo de ratón *in vivo*. En ratas o ratones no hubo evidencia de potencial oncogénico en los estudios de carcinogénesis a largo plazo.

Donepezilo clorhidrato no tiene ningún efecto sobre la fertilidad en ratas, y no fue teratogénico en ratas o conejos, pero tuvo un ligero efecto sobre los nacidos muertos y sobre la supervivencia de las crías recién nacidas cuando se administró a ratas preñadas, a dosis 50 veces superiores a la dosis en humanos (ver sección 4.6).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIMAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

6. DATOS FARMACÉUTICO**Principio activo**

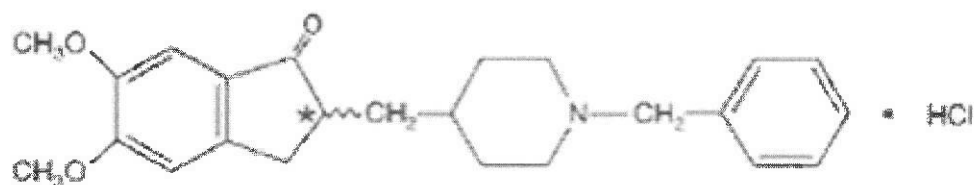
Donepezilo clorhidrato

Nombre químico:

Clorhidrato de (±)-2-[(1-bencil-4-piperidil)metil]-5,6-dimetoxi-1-indanona

Fórmula condensada: $C_{24}H_{29}NO_3HCl$

Fórmula estructural

**6.1 Lista de excipientes**

Cada comprimido recubierto contiene:

Donepezilo clorhidrato 10 mg

Excipientes c.s:

~~Lactosa monohidrato spray dried, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio vegetal, Dióxido de silicio coloidal, Lauril sulfato de sodio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, c.s.~~

De acuerdo a ultima fórmula aprobada en el registro sanitario.

6.2 Incompatibilidades

A la fecha no se han descrito.

6.3 Período de validez

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

6.4 Precauciones especiales de conservaciónConservar a temperatura no mayor a ~~30~~
25°C.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase.

REFERENCIASAgencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

