

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DONAP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Folleto de información al Profesional

DONAP
DONEPEZILO CLORHIDRATO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10MG

Bioequivalencia: Este medicamento a demostrado equivalencia terapéutica

❖ **Composición del producto**

Cada comprimido recubierto contiene Donepezilo 10mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina ~~PH102~~, Almidón de maíz, ~~Hidroxipropil celulosa~~ **Hiprolosa** de baja sustitución (~~LH11~~), Estearato de magnesio, Hipromelosa (~~Pharmacoat 606~~), ~~Poliethylenglicol~~ **Macrogol** 8000, Talco, Dióxido de titanio, ~~Agua purificada~~, c.s.

❖ **Clasificación terapéutica**

Código ATC: N06DA02

Grupo terapéutico: *Fármaco anti-demencia, anticolinesterasas*

Forma farmacéutica: *Comprimido recubierto.*

❖ **Indicaciones:**

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

❖ **Propiedades Farmacológicas:**

- Propiedades farmacodinámicas: *Donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. Hidrocloruro de Donap es in vitro un inhibidor más de 1.000 veces más potente de esta enzima que de la butirilcolinesterasa, una enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central. Demencia de Alzheimer* ~~*En pacientes con demencia de Alzheimer que participaron en ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5 mg y 10 mg de hidrocloruro de Donap produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado estable (medida en la membrana de eritrocitos) del 63,6% y del 77,3% respectivamente, cuando se les practicaron medidas post-administración.*~~ *Se ha demostrado que la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en los eritrocitos por hidrocloruro de Donap está relacionada con los cambios en la ADAS-cog (una escala sensible que examina aspectos selectivos de la cognición). El potencial de Donap para alterar el curso de la neuropatía subyacente no ha sido estudiado. Por tanto, Donap no puede ser considerado que tenga ningún efecto sobre el progreso de*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DONAP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

~~la enfermedad. La eficacia del tratamiento con Donap ha sido investigada en cuatro ensayos controlados con placebo, 2 ensayos de 6 meses de duración y 2 ensayos de un año de duración. En el ensayo clínico de 6 meses, al finalizar el tratamiento con Donap se realizó un análisis utilizando una combinación de tres criterios de eficacia: 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 en la ADAS cog de al menos 4 puntos No deterioro en la CIBIC No deterioro en la subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia.~~

	% de respuesta	
	Población con intención de tratar n=365	Población evaluable n=352
Grupo Placebo	10%	10%
Grupo Donap 5mg	18%	18%
Grupo Donap 10 mg	21%	22%

~~*p<0,05~~

~~**p<0,01~~

~~Donap produjo un incremento dosis dependiente estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes que se les consideró que respondieron al tratamiento.~~

❖ Posología y forma de administración:

Pacientes adultos/pacientes de edad avanzada:

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administrados una vez al día). Los comprimidos recubiertos se deben administrar por vía oral por la noche, justo antes de acostarse. La dosis de 5 mg se debe mantener durante al menos un mes con el fin de permitir evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y para permitir que se alcancen las concentraciones del estado estacionario de hidrocloreuro de Donap. En base a la respuesta clínica del tratamiento con 5 mg/día de Donap durante un mes, la dosis puede aumentarse a 10 mg/día (administrados una vez al día). La dosis diaria máxima recomendada es 10 mg. Dosis mayores de 10 mg/día no han sido estudiadas en ensayos clínicos. El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo a las directrices aceptadas (ej. DSM IV, ICD 10). ~~El tratamiento con Donap solo~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DONAP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

~~debe iniciarse si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del fármaco por el paciente.~~ El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de Donap debe ser reevaluado de forma regular. La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico. No se puede predecir la respuesta individual a Donap. Para dosificaciones que no puedan alcanzarse con esta dosis, están disponibles otras dosis de este medicamento. Se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos tras la interrupción del tratamiento con Donap.

❖ **Interacciones medicamentosas:**

Donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhibe el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina o digoxina en humanos. La administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta al metabolismo de hidroclicloruro de Donap. Estudios in vitro han mostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción la 2D6 están involucradas en el metabolismo de Donap. Los estudios de interacción del medicamento llevados a cabo in vitro muestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores del CYP3A4 y 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de Donap. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores del CYP3A4, tales como itraconazol y eritromicina, e inhibidores del CYP2D6, como fluoxetina, podrían inhibir el metabolismo de Donap. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de Donap alrededor de un 30%. Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol, pueden reducir los niveles de Donap. Dado que la magnitud del efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos medicamentos deben realizarse con precaución.

Hidroclicloruro de Donap tiene el potencial de interferir con otros medicamentos que presentan actividad anticolinérgica. También tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o fármacos beta bloqueantes que tienen efectos sobre la conducción cardíaca.

Antiinflamatorios no esteroideos: Donepezilo puede aumentar la secreción de ácido gástrico debido al aumento de la actividad colinérgica. Los pacientes deben ser vigilados cuidadosamente para detectar síntomas de sangramiento gastrointestinal oculto o activo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DONAP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

❖ **Reacciones Adversas:**

Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea, calambres musculares, dolor de cabeza, 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: muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/1.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de órgano y sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones		Resfriado común			
Trastornos del metabolismo y nutrición		Anorexia			
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones** Agitación** Comportamiento agresivo** Sueños anormales y pesadillas**			
Trastornos del sistema nervioso		Síncope*, mareos, insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno
Trastornos cardíacos			Bradicardia	Bloqueo sinoatrial, bloqueo atrioventricular	
Trastornos gastrointestinales	Diarreas, náuseas	Vómitos, molestias abdominales			
Trastornos hepatobiliares			Disfunción hepática que incluye hepatitis***		
Trastornos de la piel y del tejido		Rash,			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DONAP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

subcutáneo		prurito			
Trastornos del musculo esquelético y del tejido conjuntivo		Calambres musculares			
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Dolor de cabeza	Fatiga, dolor			
Exploraciones complementarias					
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Accidentes			

* En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debe considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas **Los casos de alucinaciones, sueños amormales, pesadillas, agitación y conducta agresiva se han resuelto al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento *** En casos de disfunción hepática de origen desconocido, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

- **Población Pediátrica:** No se recomienda el uso de Donap en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DONAP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

- **Insuficiencia Renal / hepática:** Insuficiencia renal y hepática La dosis en pacientes con insuficiencia renal no difiere de la general, debido a que el aclaramiento de hidrocloruro de Donap no se ve afectado. Debido al posible aumento en la exposición en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, debe realizarse una escalada de la dosis en función de la tolerabilidad individual. No existen datos suficientes para pacientes con insuficiencia hepática grave.

❖ **Advertencias y Precauciones**

- No se ha investigado el uso de Donap en pacientes con demencia de Alzheimer grave, con otros tipos de demencia, ni con otros tipos de deterioro de la memoria (p.ej.: deterioro cognitivo asociado al envejecimiento). Anestesia Donap, como inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia. Trastornos cardiovasculares Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome del seno enfermo” o con otros trastornos de la conducción cardíaca supraventricular, tales como el bloqueo sinoatrial o atrioventricular. Se han notificado casos de síncope y de convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco y pausas sinusales prolongadas.
- Trastornos gastrointestinales Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa o que estén recibiendo de forma concomitante fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), deben ser controlados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los ensayos clínicos con Donap no demostraron un incremento con relación al placebo en la incidencia de úlceras pépticas o de hemorragias gastrointestinales. Trastornos genitourinarios Aunque no se han observado en los ensayos clínicos con Donap, los colinominéticos pueden causar la obstrucción de la vejiga.
- Trastornos neurológicos Convulsiones: se cree que los colinomiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las convulsiones pueden ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. Los colinomiméticos pueden tener la potencial capacidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales. Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM, una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina-fosfoquinasa, se ha notificado que ocurre muy rara vez en asociación con Donap, particularmente en pacientes tratados concomitantemente con antipsicóticos. Otros signos pueden ser mioglobinuria (rabdomiolisis) 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 se debe interrumpir el tratamiento. Trastornos pulmonares Debido a su acción colinomimética, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DONAP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad obstructiva pulmonar. Debe evitarse la administración concomitante de Donap con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa u otros agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

- **Síndrome Neuroléptico Maligno: Se ha notificado que en pacientes tratados con Donepezilo, particularmente en aquellos medicados simultáneamente con algún antipsicótico, puede producirse un cuadro denominado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), una enfermedad potencialmente mortal caracterizada 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.**
- **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 tratamiento con Donepezilo debe ser discontinuado si se produce dolor muscular o se detecta niveles elevados de mioglobina en sangre u orina o se produce una falla renal aguda.**
- Insuficiencia hepática grave No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Mortalidad en ensayos clínicos en demencia vascular Se llevaron a cabo tres ensayos clínicos de 6 meses de duración estudiando personas que cumplieran con el criterio NINDS-AIREN por posible o probable demencia vascular (VaD). Los criterios NINDSAIREN están designados para identificar pacientes cuya demencia parece ser debida únicamente a causas vasculares y para excluir a pacientes con enfermedad de Alzheimer. En el primer ensayo, la tasa de mortalidad fue 2/198 (1,0%) para 5 mg de hidrocóloruro de Donap, 5/206 (2,4%) para 10 mg de hidrocóloruro de Donap y 7/199 (3,5%) para placebo. En el segundo ensayo, la tasa de mortalidad fue 4/208 (1,9) % para 5 mg de hidrocóloruro de Donap, 3/215 (1,4%) para 10 mg de hidrocóloruro de Donap y 1/193 (0,5%) para placebo. En el tercer ensayo, la tasa de mortalidad fue 11/648 (1,7) % para 5 mg de hidrocóloruro de Donap, 0/326 (2,4%) para placebo. La tasa de mortalidad combinada para los tres ensayos VaD en el grupo de hidrocóloruro de Donap (1,7%), fue numéricamente mayor que en el grupo placebo (1,1%), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en pacientes tomando hidrocóloruro de Donap o placebo ocurrieron como resultado de diversas causas vasculares, que puede esperarse en la población anciana con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los efectos vasculares graves mortales y no mortales no mostró diferencia en la tasa de incidencia en el grupo de hidrocóloruro de Donap en relación con el grupo placebo. En ensayos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DONAP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

agrupados de la enfermedad de Alzheimer (n= 4.146), y cuando estos ensayos de la enfermedad de Alzheimer se agruparon con otros ensayos de demencia incluyendo ensayos sobre demencia vascular (total n= 6.888), la tasa de mortalidad en el grupo placebo excedió numéricamente respecto al grupo de hidroclicloruro de Donap.

- **Fertilidad, embarazo y lactancia:**

Embarazo No existen datos suficientes sobre el uso del hidroclicloruro de Donap en mujeres embarazadas. Estudios en animales no han mostrado efecto teratogénico pero han mostrado toxicidad peri y post natal. El riesgo potencial para humanos es desconocido. Donap no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. **Lactancia** Donap se excreta en la leche de ratas. No se sabe si hidroclicloruro de Donap se elimina en la leche materna humana y no se han hecho estudios en mujeres en período de lactancia. Por tanto, las mujeres que estén tomando hidroclicloruro de Donap no deben dar lactancia natural.

- **Efectos sobre la capacidad de conducir y manejar máquinas:**

Hidroclicloruro de Donap tiene una influencia leve o moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La demencia puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar máquinas. Además Donap, puede provocar fatiga, mareos, somnolencia, y calambres musculares principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. La influencia de Donap 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.

❖ **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo, derivados de piperidina, o a alguno de los excipientes incluidos

Menores de 18 años

Embarazo y lactancia

Enfermedades cardiovasculares que afectan la conducción, bradicardia

Úlcera péptica, antecedentes de asma

Esquizofrenia

❖ **Sobredosis:**

La mediana estimada de la dosis letal de hidroclicloruro de Donap, tras la administración de una dosis única oral a ratones y a ratas es de 45 y de 32 mg/kg, respectivamente, es

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DONAP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

decir, aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg. Se observaron en animales signos de estimulación colinérgica relacionada con las dosis, que incluyeron reducción de los movimientos espontáneos, posición en decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, insuficiencia respiratoria, salivación, miosis, fasciculación e hipotermia en la superficie corporal. La sobredosificación con inhibidores de la colinesterasa puede dar lugar a crisis colinérgicas, caracterizadas por náuseas violentas, vómitos, salivación, sudores, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que se observe un incremento de la debilidad muscular, que podría conducir a la muerte si los músculos respiratorios están involucrados.

Como en cualquier caso de sobredosificación, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios (por ejemplo: atropina) pueden ser utilizados como antídotos en caso de sobredosis. Se recomienda administrar una inyección intravenosa de sulfato de atropina de forma titulada en función de la respuesta: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg i.v., con dosis posteriores basadas en la respuesta clínica. Se han comunicado respuestas atípicas en la tensión arterial y en la frecuencia cardíaca con otros colinomiméticos cuando son coadministrados con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato. No se sabe si hidrocloreuro de Donap y/o sus metabolitos pueden ser eliminados por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal, o hemofiltración).

- ❖ **Periodo de eficacia:** No administrar el medicamento posterior a la fecha indicada en envase.
- ❖ **Precauciones de almacenamiento:** Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad. Almacenar a ~~la temperatura indicada en el envase~~ **no más de 25°C.**

MANTENGA FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fabricado por Jubilant Generics Limited. Village Sikandarpur Bhainswal, Roorkee - Dehradun Highway, Bhagwanpur, Roorkee. Distt. – Haridwar, Uttarakhand – 247 661, INDIA. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.