

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

donepezilo cinfra 5 mg comprimidos EFG
donepezilo cinfra 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

donepezilo cinfra 5 mg comprimidos

Cada comprimido contiene: Donepezilo (D.O.E.) 5 mg

donepezilo cinfra 10 mg comprimidos

Cada comprimido contiene: Donepezilo (D.O.E.) 10 mg

Excipientes:

donepezilo cinfra 5 mg comprimidos

contiene lactosa monohidrato (91,50 mg) y almidón de maíz.

donepezilo cinfra 10 mg comprimidos

contiene lactosa monohidrato (183,00 mg) y almidón de maíz.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos .

Comprimidos blancos cilíndricos y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

donepezilo cinfra está indicado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave. En el apartado 4.4. se incluyen advertencias y precauciones especiales de empleo en esta indicación.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos/Ancianos:

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administrados en una sola dosis al día). **donepezilo cinfra** se debe administrar por vía oral, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. La dosis de 5 mg/día 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 estable de Donepezilo clorhidrato. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de **donepezilo cinfra** puede incrementarse hasta 10mg (administrados en una sola dosis al día). La dosis diaria máxima recomendada es de 10 mg. Dosis mayores de 10 mg/día no han sido estudiadas en los ensayos clínicos.

Tras la interrupción del tratamiento se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos de **donepezilo cinfra**. No hay evidencia de un efecto rebote tras una interrupción brusca del tratamiento.

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.

Niños:

No tiene indicaciones adecuadas para su uso en niños.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes Donepezilo clorhidrato, a derivados de la piperidina, o a cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación.
- Embarazo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (por ejemplo: DSM IV, ICD 10). El tratamiento con Donepezilo solamente debe iniciarse si hay un cuidador disponible para que controle 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 Donepezilo 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 donepezilo. No se ha investigado el uso de donepezilo 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: donepezilo cinfa, como inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Procesos 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 “enfermedad del seno” u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

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.

Procesos Gastrointestinales: Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma concomitante, deben ser controlados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los estudios clínicos con donepezilo comprimidos recubiertos con película no demostraron un incremento, con relación al placebo, en la incidencia de úlceras pépticas o de hemorragias gastrointestinales.

Aparato Genitourinario: Aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo comprimidos recubiertos con película, los colinomiméticos pueden causar la obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

Procesos 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 capacidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Procesos Pulmonares: Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Debe evitarse la administración de donepezilo comprimidos recubiertos con película concomitantemente con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Daño hepático grave: No existen datos respecto a los pacientes que sufren un daño hepático grave

Mortalidad en los Ensayos Clínicos sobre Demencia Vascolar:

Se realizaron tres ensayos clínicos de 6 meses de duración para evaluar individuos que cumplieron los criterios NINDS-AIREN de probable o posible demencia vascolar (VaD). Los criterios NINDS-AIREN se han diseñado para identificar a los pacientes cuya demencia parece ser debida únicamente a causas vasculares y para excluir a los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron 2/198 (1,0%) con donepezilo hidrocioruro 5 mg, 5/206 (2,4%) con hidrocioruro de donepezilo 10 mg y 7/199 (3,5%) con placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron 4/208 (1,9%) con hidrocioruro de donepezilo 5 mg, 3/215 (1,4%) con hidrocioruro de donepezilo 10 mg y 1/193 (0,5%) con placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron 11/648 (1,7%) con hidrocioruro de donepezilo 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de hidrocioruro de donepezilo (1,7%) fue numéricamente mayor que en el grupo de placebo (1,1%). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que tomaron hidrocioruro de donepezilo o placebo parecen ser el resultado de varias causas vasculares relacionadas que se podrían esperar en esta población anciana con enfermedad vascolar subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares no mortales y mortales graves no mostró ninguna diferencia en la incidencia en el grupo de hidrocioruro de donepezilo con relación a placebo.

En los estudios combinados para la enfermedad de Alzheimer (n=4146), y cuando estos estudios fueron combinados con los de demencia, que incluyeron los estudios de demencia vascolar (total n=6888), la tasa de mortalidad en los grupos de placebo superó numéricamente a la tasa en los grupos de hidrocioruro de donepezilo.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Donepezilo clorhidrato y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina, digoxina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa, sertralina o ketoconazol en humanos. La administración concomitante de digoxina, cimetidina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa o sertralina no afecta al metabolismo de donepezilo clorhidrato. Estudios in vitro han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción la 2D6 están involucradas en el metabolismo de donepezilo. Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo in vitro demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de la CYP3A4 y de la 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de donepezilo. Por lo tanto, estos y otros inhibidores de la CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los

inhibidores de la CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de donepezilo en un 30% aproximadamente. Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de donepezilo. Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución. donepezilo clorhidrato potencialmente puede interferir con fármacos que presenten 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.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo:

No existen datos adecuados del uso de donepezilo en mujeres embarazadas

Estudios teratológicos llevados a cabo en ratas preñadas tratadas con dosis de hasta aproximadamente 80 veces la dosis humana y en conejas preñadas tratadas con dosis de hasta aproximadamente 50 veces la dosis humana no demostraron ninguna evidencia de potencial teratogénico. Sin embargo, en un estudio en ratas preñadas a las que se les administró aproximadamente 50 veces la dosis en humanos desde el día 17 de la gestación hasta el día 20 postparto, hubo un ligero incremento de los nacidos muertos y un leve descenso de la supervivencia de las crías en el día 4 postparto. No se observó ningún efecto en la siguiente dosis más baja ensayada de aproximadamente 15 veces la dosis en humanos. El riesgo potencial para humanos es desconocido. donepezilo comprimidos recubiertos con película no debe usarse en el embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si el hidrocloreuro de donepezilo 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 hidrocloreuro de donepezilo no deben proporcionar lactancia natural.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La Demencia de Alzheimer puede causar deterioro de la capacidad del paciente para conducir o para utilizar maquinaria. Además, donepezilo puede inducir fatiga, mareos y calambres musculares, principalmente al inicio o al incrementar la dosis.

La influencia de **donepezilo** **cinfa** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

La capacidad de los pacientes con Alzheimer tratados con donepezilo para conducir u operar con maquinaria compleja debe ser evaluada de forma rutinaria por el médico que les esté tratando.

4.8 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Clase de sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Exploraciones complementarias			Pequeño incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular	
Trastornos cardiacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular Bloqueo auriculoventricular
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareos Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Vómitos Molestias abdominales	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástrica 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		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia		
Infecciones e infestaciones		Resfriado común		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Accidentes		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor		
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática que incluye hepatitis***
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones** Agitación** Conducta agresiva**		

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

**Los casos de alucinaciones, 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.

4.9 Sobredosis

La mediana estimada de la dosis letal de donepezilo clorhidrato, tras la administración de una dosis única oral a ratones y a ratas es de 45 y de 32 mg/kg, respectivamente, es decir, aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg/día. 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 tales como la atropina pueden ser utilizados como antídotos en la sobredosificación con **donepezilo cinfra**. Se recomienda administrar una inyección intravenosa de sulfato de atropina de forma titulada: 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 donepezilo clorhidrato y/o sus metabolitos pueden ser eliminados por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal, o hemofiltración).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos contra la demencia: anticolinesteasa, código ATC: N06DA.

Donepezilo clorhidrato es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. Donepezilo clorhidrato es in vitro un inhibidor más de 1000 veces más potente de esta enzima que de la butirilcolinesterasa, una enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central.

En pacientes con Demencia de Alzheimer que participaron en los ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5 mg y 10 mg de donepezilo 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 donepezilo clorhidrato está relacionado con los cambios en la ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos selectivos de la cognición. El potencial de donepezilo clorhidrato para alterar el curso de la neuropatía subyacente no ha sido estudiado. Por tanto no se puede considerar que **donepezilo cinfra** tenga ningún efecto sobre el progreso de la enfermedad.

La eficacia del tratamiento con donepezilo 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 los ensayos clínicos, se realizó un análisis a la conclusión de seis meses de tratamiento con donepezilo utilizando una combinación de tres criterios de eficacia: la subescala cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog) (una medida de la función cognitiva), la impresión clínica global de cambio evaluada por un médico con la opinión del cuidador (CIBIC-plus) (una medida de la función global) y 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-plus

No deterioro en la CDR-ADL

Grupo tratado con:	% Respuesta	
	Población por Intención de tratamiento n=365	Población evaluable n=352
placebo	10%	10%
donepezilo 5 mg	18% **	18% **
donepezilo 10 mg	21% **	22% ***

**p<0,05
*** p<0,01

donepezilo comprimidos recubiertos con película produjo un incremento dosis dependiente estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes que se les consideró que respondieron al tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente de 3 a 4 horas tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con las dosis. La semivida de eliminación es aproximadamente de 70 horas, por lo tanto, la administración de dosis únicas diarias múltiples da lugar a una aproximación gradual al estado estable. La aproximación al estado estable se alcanza en el intervalo de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez en el estado estable, las concentraciones plasmáticas de donepezilo clorhidrato y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día.

El alimento no afectó la absorción de donepezilo clorhidrato.

Distribución

Aproximadamente el 95% de donepezilo clorhidrato está unido a las proteínas plasmáticas humanas. No se conoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepezilo. La distribución de Donepezilo clorhidrato en diferentes tejidos corporales no ha sido estudiada definitivamente. Sin embargo, en un estudio de equilibrio de masas llevado a cabo en varones voluntarios sanos, a las 240 horas de la administración de una dosis única de 5 mg de donepezilo clorhidrato¹⁴C-radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que donepezilo clorhidrato y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante mas de 10 días.

Metabolismo/Excreción

Donepezilo clorhidrato se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 hasta múltiples metabolitos, no todos ellos identificados. Tras la administración de una dosis única de 5 mg de donepezilo clorhidrato¹⁴C-radiomarcado, la radioactividad en

plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como donepezilo clorhidrato inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de donepezilo clorhidrato), como donepezil-cis-N-óxido (9%), como 5-O-desmetil donepezilo (7%) y como el conjugado glucurónico del 5-O-desmetil donepezilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada fue recuperada en la orina (17% como donepezilo inalterado) y un 14.5% fue recuperada en las heces, indicando que la biotransformación y la eliminación urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de Donepezilo clorhidrato y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

Las concentraciones plasmáticas de donepezilo descienden con una semivida de eliminación de aproximadamente 70 horas.

El sexo, la raza y el hábito de fumar no tienen una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones de Donepezilo clorhidrato. La farmacocinética de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios ancianos sanos o en pacientes con Alzheimer. Sin embargo los niveles plasmáticos medios de los pacientes concuerdan estrechamente con los de los voluntarios sanos jóvenes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Numerosos ensayos en animales de experimentación han demostrado que este compuesto causa otros efectos aparte de los efectos farmacológicos previstos, consistentes con su acción colinomimética (ver Sección 4.9). Donepezilo no es mutagénico en ensayos de mutación de células de mamíferos o bacterianas. Se observaron algunos efectos clastogénicos in vitro a concentraciones claramente tóxicas para las células y a más de 3000 veces las concentraciones plasmáticas en el estado estable. No se observaron efectos clastogénicos u otros efectos genotóxicos en el modelo de micronúcleo de ratón in vivo. En estudios de carcinogénesis a largo plazo realizados tanto en ratas como en ratones no hay evidencia alguna de potencial oncogénico.

Donepezilo clorhidrato no tuvo efectos sobre la fertilidad de las ratas, y no fue teratogénico en ratas ni en conejos, sin embargo produjo un ligero incremento de los nacidos muertos y un leve descenso de la supervivencia de las crías el día 4 post parto cuando se administró a ratas preñadas a dosis 50 veces superiores a la dosis en humanos (ver Sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

36 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene 28 ó 50 (Envase clínico) comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10 – Polígono Areta
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO