

NEPOKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**DONEPECILO CLORHIDRATO****FICHA TECNICA****COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene: 5 mg de Donepecilo Clorhidrato.

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene: 10 mg de Donepecilo Clorhidrato.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

Nepokare 5 mg: Comprimidos recubiertos, blancos redondeados, biconvexos, grabados con "DNP" por un lado y con "5" por el otro.

Nepokare 10 mg: Comprimidos recubiertos, blancos redondeados, biconvexos, grabados con "DNP" por un lado y con "10" por el otro.

INFORMACIÓN CLÍNICA**INDICACIONES**

Para el tratamiento sintomático de demencia tipo Alzheimer leve o moderadamente severa.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico de demencia tipo Alzheimer deberá establecerse según las recomendaciones aceptadas (por ejemplo, DSM IV, ICD 10). El tratamiento con NEPOKARE solo debe ser iniciado si existe un cuidador disponible para monitorear regularmente la toma del medicamento por el paciente. El tratamiento de mantención puede continuarse mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. El beneficio clínico debe ser reevaluado en forma regular.

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento cuando ya no hay evidencia de efecto terapéutico. La respuesta individual a donepecilo no puede predecirse.

Con la discontinuación del tratamiento se detecta una disminución gradual de los efectos beneficiosos del clorhidrato de donepecilo.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral

Adultos/Ancianos

El tratamiento es iniciado con 5 mg/dosis (una vez al día). Donepecilo clorhidrato debe ser administrado en la noche, al acostarse. La dosis de 5 mg/día debería ser mantenida por al menos 1 mes para poder evaluar la respuesta clínica más temprana además de permitir que se alcancen que se alcancen las concentraciones al estado de equilibrio. Posteriormente, la dosis de donepecilo puede ser aumentada a 10 mg/día (una dosis diaria). La dosis máxima diaria recomendada es de 10 mg. No se llevaron a cabo estudios clínicos con dosis superiores a 10 mg/día.

Niños

Nepokare no es recomendado para ser usado en niños y en adolescentes.

Insuficiencia Renal

En pacientes con difusión renal podrá seguirse un esquema posológico similar, debido a que estas afecciones no alteran el clearance del clorhidrato de donepecilo.

Insuficiencia Hepática

Debido al posible aumento en la exposición en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se debería realizar un escalamiento de la dosis de acuerdo a la tolerancia individual (Ver sección de Farmacocinética). No hay datos para pacientes con insuficiencia hepática severa.

CONTRAINDICACIONES

NEPOKARE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al clorhidrato de donepecilo, derivados de piperidina, o a cualquier excipiente de la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES***Otros Tipos De Demencia***

No se ha investigado el uso de NEPOKARE en pacientes con demencia tipo Alzheimer severa, otros tipos de demencia o con otros tipos de alteración de la memoria (Por ejemplo: disminución cognitiva relacionada con la edad).

Anestesia

Donepecilo, como un inhibidor de la colinesterasa, puede exagerar la relajación muscular inducida por succinilcolina durante la anestesia (*Ver sección Interacciones*).

Condiciones Cardiovasculares

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre el ritmo cardiaco (Por ejemplo: bradicardia). El potencial de esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con "síndrome del seno enfermo" u otros trastornos de la conducción cardiaca supraventricular, como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Han existido reportes de síncope y convulsiones. Al investigar a dichos pacientes debe considerarse la posibilidad de bloqueo cardiaco o pausas sinusales largas.

Trastornos Gastrointestinales

Deben monitorearse los síntomas de pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con historia de enfermedad ulcerosa o que reciben concomitantemente fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) (*ver sección Interacciones*). Sin embargo, los estudios clínicos con donepecilo no mostraron aumento, en relación con placebo, en la incidencia de enfermedad por úlcera péptica ni de sangrado gastrointestinal.

Condiciones Genitourinarias

Aunque no se ha observado en estudios clínicos con donepecilo, los colinomiméticos pueden causar obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

Condiciones Neurológicas

Convulsiones: se cree que los colinomiméticos tienen potencial de causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad epiléptica también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Los colinomiméticos pueden tener el potencial de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

La ocurrencia de SNM, una condición potencialmente riesgosa para la vida que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y niveles de creatinina fosfoquinasa en plasma elevados, ha sido reportada ocasionalmente en relación con el uso de donepecilo, en particular, en pacientes que reciben también antipsicóticos en forma concomitante. Los síntomas adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o se presenta con fiebre alta no justificada sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, deberá suspenderse el tratamiento con donepecilo.

Condiciones Pulmonares

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de colinesterasa deben ser prescritos con precaución en pacientes con historia de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Debería evitarse la administración de donepecilo concomitantemente con otros inhibidores de acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Mortalidad en estudios clínicos de demencia vascular

Tres estudios clínicos de 6 meses de duración fueron conducidos estudiando los criterios individuales de NINDS-AIREN para probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIRES son diseñados para identificar pacientes con demencia debida únicamente a causas vasculares y se excluyen pacientes con enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio las tasas de mortalidad fueron de 2/198 (1,0%) en donepecilo clorhidrato 5 mg, 5/206 (2,4%) en donepecilo clorhidrato de 10 mg y 7/199 (3,5%) en placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron de 4/208 (1,9%) en donepecilo clorhidrato 5 mg, 3/215 (1,4%) en donepecilo clorhidrato 10 mg y 1/193 (0,5%) en placebo. En el tercer estudio las tasas de mortalidad fueron 11/648 (1,7%) en donepecilo clorhidrato 5 mg y 0/326 (0%) en placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de donepecilo clorhidrato (1,7%) fue numéricamente más alto que en el grupo placebo (1,1%), sin

embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que están tomando donepecilo clorhidrato o placebo están relacionadas con varias causas vasculares, las que podrían esperarse en pacientes ancianos que sufren enfermedades vasculares. Un análisis de todos los eventos vasculares serios no fatales y fatales no evidenció diferencias en la tasa de ocurrencia en el grupo de donepecilo clorhidrato en relación al placebo. En estudios combinados de enfermedad de Alzheimer (n=4146), y cuando estos estudios de enfermedad de Alzheimer fueron combinados con otros estudios de demencia incluyendo los estudios de demencia vascular (n total=6888), la tasa de mortalidad en el grupo placebo excedió numéricamente al grupo de donepecilo clorhidrato.

Lactosa

Este producto medicinal contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp, o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES

- Donepecilo clorhidrato y/o sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina o digoxina en humanos.
- El metabolismo de donepecilo clorhidrato no es afectado por la administración concomitante con digoxina o cimetidina.

Enzimas del citocromo P450

Los estudios *in vitro* han mostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450, y en menor medida las isoenzimas 2D6, están involucradas en el metabolismo de donepecilo. Los estudios de interacción farmacológica realizados *in vitro* mostraron que ketoconazol y quinidina, inhibidores del CYP3A4 y 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de donepecilo. Por lo tanto, estos y otros inhibidores del CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, así como inhibidores del CYP2D6, como fluoxetina, pueden inhibir el metabolismo de donepecilo.

En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol aumentó las concentraciones medias de donepecilo en aproximadamente 30%. Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol, pueden reducir los niveles de donepecilo. Debido a que se desconoce la magnitud del efecto inhibitorio o inductor, dichas combinaciones farmacológicas deben utilizarse con precaución.

Clorhidrato de donepecilo tiene el potencial de interferir con medicamentos con actividad anticolinérgica. También existe el potencial de actividad sinérgica con el tratamiento concomitante que involucra medicamentos como succinilcolina, otros agentes bloqueadores neuromusculares, o agentes colinérgicos o beta bloqueadores que tienen efectos sobre la conducción cardíaca.

EMBARAZO Y LACTANCIA

FERTILIDAD

No existen datos relevantes disponibles.

EMBARAZO

Donepecilo no debería ser usado en embarazadas a no ser que sea estrictamente necesario. No existen datos adecuados acerca del uso de donepecilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado un efecto teratogénico, pero han mostrado toxicidad peri y post-natal. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

LACTANCIA

Mujeres que toman donepecilo no deberían lactar.

Donepecilo se excreta en la leche de ratas. No se sabe si clorhidrato de donepecilo se excreta en la leche humana y no existen estudios en mujeres que están lactando.

CAPACIDAD PARA REALIZAR TAREAS QUE REQUIEREN JUICIO, HABILIDADES MOTORAS O COGNITIVAS

NEPOKARE tiene una influencia leve o moderada sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinaria.

La demencia puede causar incapacidad para manejar o puede comprometer la capacidad de utilizar maquinaria. Además, donepecilo puede inducir fatiga, mareo y calambres musculares, sobre todo al iniciar o aumentar la dosis. El médico tratante debe evaluar de manera rutinaria la capacidad de los pacientes que toman donepecilo para continuar manejando u operando maquinaria compleja.

REACCIONES ADVERSAS**DATOS DE ESTUDIOS CLÍNICOS Y POST-COMERCIALIZACIÓN**

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia utilizando la siguiente convención:

Muy común $\geq 1/10$.

Común $\geq 1/100$ a $<1/10$.

Poco común $\geq 1/1.000$ a $<1/100$.

Raro $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$.

Muy raro $<1/10.000$.

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los eventos adversos más comunes son diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

Infecciones e infestaciones

Comunes: resfriado común.

Trastornos de metabolismo y nutrición

Comunes: disminución del apetito.

Trastornos psiquiátricos

Comunes: alucinaciones, agitación, comportamiento agresivo, sueños anormales, pesadillas (resueltos reduciendo la dosis o suspendiendo el tratamiento).

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: cefalea.

Comunes: síncope, *ver sección Advertencias y Precauciones*; mareo, insomnio.

Poco comunes: convulsiones, *ver sección Advertencias y Precauciones*.

Raros: síntomas extrapiramidales, *ver sección Advertencias y Precauciones*.

Muy Raro: Síndrome neuroléptico maligno (SNM), *ver sección Advertencias y Precauciones*.

Trastornos cardiacos

Poco comunes: bradicardia.

Raros: bloqueo sino-auricular, bloqueo auriculoventricular, *ver sección Advertencias y Precauciones*.

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: diarrea, náusea.

Comunes: vómito, malestar abdominal.

Poco comunes: hemorragia gastrointestinal, úlceras gástricas y duodenales, *ver sección Advertencias y Precauciones*.

Trastornos hepatobiliares

Raros: disfunción hepática hepatitis (En casos de disfunción hepática inexplicable, debe considerarse suspender el tratamiento con NEPOKARE).

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Comunes: rash, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo

Comunes: calambres musculares.

Poco comunes: aumento leve en la concentración sérica de creatincinasa muscular.

Trastornos renales y urinarios

Comunes: incontinencia urinaria.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: fatiga, dolor.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos

Comunes: accidente.

SOBREDOSIS

La mediana estimada de la dosis letal de clorhidrato de donepecilo después de la administración de una dosis única oral en ratones y ratas es de 45 y 32 mg/kg, respectivamente, o de aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg por día. Los signos relacionados con la dosis de estimulación colinérgica se observaron en animales, e incluyeron disminución del movimiento espontáneo, posición prona, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, depresión respiratoria, salivación, miosis, fasciculación, y disminución de la temperatura corporal.

SÍNTOMAS Y SIGNOS

La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa puede causar crisis colinérgicas caracterizadas por náuseas severas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. Existe la posibilidad de un aumento de la debilidad muscular que puede causar la muerte si los músculos respiratorios están involucrados.

TRATAMIENTO

Como con cualquier caso de sobredosis, deben utilizarse medidas de apoyo generales. Pueden utilizarse anticolinérgicos terciarios como atropina como antídoto para la sobredosis de donepecilo. Se recomienda sulfato de atropina intravenoso titulado según los efectos: dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg IV con dosis subsecuentes basadas en la respuesta clínica. Se han reportado respuestas atípicas en la presión sanguínea y en el ritmo cardíaco con otros colinomiméticos cuando se administran con anticolinérgicos cuaternarios como glicopirrolato. No se sabe si clorhidrato de donepecilo y/o sus metabolitos pueden ser eliminados con diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal, o hemofiltración).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA**FARMACODINÁMICA****Grupo farmacoterapéutico**

Fármacos anti-demencia; anticolinesterasa.

Código ATC

N06DA02

Mecanismo de Acción

Las teorías actuales acerca de la patogénesis de los signos y síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer atribuyen algunos de estos a la deficiencia de neurotransmisión colinérgica. Se postula que clorhidrato de donepecilo ejerce su efecto terapéutico potenciando la función colinérgica. Esto se logra aumentando la concentración de acetilcolina mediante la inhibición reversible de su hidrólisis a través de la acetilcolinesterasa. Si este mecanismo de acción propuesto es correcto, el efecto de donepecilo puede disminuir las progresiones del proceso de la enfermedad manteniendo menos neuronas colinérgicas intactas. No existe evidencia de que donepecilo altere el curso del proceso subyacente. La enzima AChE también está presente a nivel periférico en los eritrocitos, por lo tanto, la medición de la actividad de la AChE en las membranas de los eritrocitos proporciona un índice para la farmacodinámica del clorhidrato de donepecilo. Este marcador sustituto ha sido evaluado en varios estudios PK/PD y en estudios clínicos controlados en humanos. Las concentraciones plasmáticas de la población de clorhidrato de donepecilo y las mediciones de la inhibición de la AChE, verificaron que los pacientes de los estudios clínicos experimentaron una exposición a clorhidrato de donepecilo y a sus acciones farmacodinámicas según se había pronosticado. Los resultados del monitoreo terapéutico del fármaco no mostraron una relación aparente entre la concentración plasmática y las reacciones adversas del fármaco.

Efectos farmacodinámicos

Clorhidrato de donepecilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la principal colinesterasa del cerebro. *In vitro*, donepecilo clorhidrato es un inhibidor 1000 veces

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

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente 3 a 4 horas después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva aumentan de manera proporcional a la dosis. La vida media de disposición terminal es de aproximadamente 70 horas, por lo tanto, la administración de múltiples dosis diarias resulta en una aproximación gradual al estado estable. El estado estable aproximado se alcanza 3 semanas después de iniciar el tratamiento. Una vez que se logra la concentración estable, las concentraciones de clorhidrato de donepecilo y su actividad farmacodinámica muestran poca variabilidad en el curso del día. Los alimentos no afectaron la absorción de clorhidrato de donepecilo.

Distribución

Clorhidrato de donepecilo se une aproximadamente en 95% a las proteínas plasmáticas humanas. Se desconoce la unión a proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepecilo. No se ha estudiado de manera definitiva la distribución de clorhidrato de donepecilo en varios tejidos corporales. Sin embargo, en un estudio de balance de masas realizado en voluntarios hombres sanos, 240 horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de clorhidrato de donepecilo radio marcado con ^{14}C , aproximadamente 28% del marcado no se recuperó. Esto sugiere que clorhidrato de donepecilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el cuerpo por más de 10 días.

Metabolismo y Eliminación

Clorhidrato de donepecilo se excreta tanto en la orina como metabolito intacto y es metabolizado por el sistema del citocromo P450 a varios metabolitos, de los cuales no todos han sido identificados. Después de la administración de una dosis única de 5 mg de clorhidrato de donepecilo marcado con ^{14}C , la radioactividad plasmática, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estaba presente principalmente como clorhidrato de donepecilo intacto (30%), 6-O-desmetil donepecilo (11% - único metabolito que muestra actividad similar a clorhidrato de donepecilo), donepecilo-cis-N-óxido (9%), 5-O-desmetil donepecilo (7%) y el conjugado glucurónico de 5-O-desmetil donepecilo (3%). Aproximadamente 57% de la radioactividad total administrada se recuperó de la orina (17% como donepecilo sin cambios), y 14,5% se recuperó de las heces, sugiriendo que la biotransformación y la excreción urinaria son las principales vías de eliminación.

No existe evidencia que sugiera re-circulación enterohepática de clorhidrato de donepecilo y/o de ninguno de sus metabolitos.

El sexo, la raza y la historia de tabaquismo no tienen una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de donepecilo. No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de donepecilo en sujetos ancianos sanos ni en pacientes con Alzheimer o demencia vascular. Sin embargo, los niveles plasmáticos medios en los pacientes fueron muy cercanos a los de voluntarios jóvenes sanos.

POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada presentaron aumento de las concentraciones estables de donepecilo; AUC media en 48% y C_{max} media en 39%, *ver sección Dosis y Administración.*

Estudios Clínicos

No relevante para este producto.

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Muchas pruebas en animales han demostrado que este compuesto causa pocos efectos distintos a los efectos farmacológicos pretendidos, consistentes con su acción como estimulador colinérgico.

Donepecilo no es mutagénico en ensayos de mutación celular en bacterias y mamíferos. Se observaron algunos efectos clastogénicos *in vitro* con concentraciones claramente tóxicas para las células que son más de 3000 veces las concentraciones plasmáticas estables. No se observaron otros efectos clastogénicos ni genotóxicos en el modelo *in vivo* de micronúcleo de ratón. No se observó evidencia de potencial oncogénico en los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas ni ratones.

Clorhidrato de donepecilo no tuvo efecto sobre la fertilidad en ratas, y no fue teratogénico en ratas ni en conejos, pero tuvo en leve efecto sobre los mortinatos y sobre la supervivencia temprana de crías cuando se administró a ratas embarazadas con dosis 50 veces mayores a la dosis humana.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato.
Almidón pregelatinizado (Starch 1500).
Hidroxipropilcelulosa.
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.
Celulosa microcristalina.
Estearato de magnesio.

Colorantes:

Nepokare comprimido recubierto de 5 mg: Opadry Blanco OY-58900.

Nepokare comprimido recubierto de 10 mg: Opadry Amarillo OY-52945

Vida Útil

La fecha de caducidad se indica en el envase.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

Almacenamiento

Almacenar en un lugar fresco y seco, a no más de 30°C.

Incompatibilidades

No existen datos relevantes disponibles.

Uso y Manejo

No existen requerimientos especiales para el uso o manejo de este producto.

No están disponibles todas las presentaciones en todos los países.


QF Alex Matus Mandiola

Elaborado por: QF Alex Matus Mandiola
Asesor Técnico
Dr Reddy's Laboratories Chile SpA