

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donepezilo Stada 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Donepezilo Stada 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de Donepezilo Stada 5 mg contiene 5 mg de hidrocloreuro de donepezilo equivalente a 4,56 mg de donepezilo.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película de Donepezilo Stada 5 mg contiene 88,10 mg de lactosa.

Cada comprimido recubierto con película de Donepezilo Stada 10 mg contiene 10 mg de hidrocloreuro de donepezilo equivalente a 9,12 mg de donepezilo.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película de Donepezilo Stada 10 mg contiene 176,20 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Donepezilo Stada 5 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos recubiertos con película blancos, redondos y biconvexos.
Diámetro: 7,1 mm

Donepezilo Stada 10 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos recubiertos con película amarillos, redondos y biconvexos.
Diámetro: 9,1 mm

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Adultos/ Pacientes de edad avanzada:

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administrados en una sola dosis al día). 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 estacionario de hidrocloreuro de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de hidrocloreuro de donepezilo puede aumentarse hasta 10 mg/día (administrados en una sola dosis al día). La dosis diaria máxima recomendada es de 10 mg. Dosis mayores de 10 mg/día no se han estudiado en los ensayos clínicos.

Para donepezilo 10 mg
Están disponibles otras dosis de este medicamento para dosificación no factibles con esta dosis.

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 efectuarse conforme a las directrices

aceptadas (por ej.: DSM IV, ICD 10). La terapia con hidrocloreto de donepezilo sólo debe iniciarse si se cuenta con un cuidador que controle regularmente la toma del medicamento por el paciente.

El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, se debe evaluar periódicamente el beneficio clínico del tratamiento. Se considerará la interrupción del tratamiento cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico. No se puede predecir la respuesta individual al hidrocloreto de donepezilo.

Tras la interrupción del tratamiento se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos de donepezilo.

Insuficiencia renal y hepática:

Se puede seguir una pauta posológica similar en pacientes con insuficiencia renal ya que el aclaramiento de hidrocloreto de donepezilo no se ve afectado por esta afección.

Se debe incrementar la dosis de acuerdo a la tolerabilidad individual, puesto que los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada pueden sufrir una mayor exposición (ver sección 5.2). No existen datos de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de donepezilo en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Forma de administración:

Donepezilo se debe administrar por vía oral, por la noche, inmediatamente antes de acostarse.

En caso de trastornos del sueño, incluidos sueños anormales, pesadillas o insomnio (ver sección 4.8), se puede considerar la ingesta de donepezilo por la mañana.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a derivados de la piperidina, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha investigado el uso de hidrocloreto 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

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 ej., 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 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.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes después de la comercialización (ver secciones 4.5 y 4.8). Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente o que tengan antecedentes familiares de esta afección, en pacientes tratados con medicamentos que afectan al intervalo QTc o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente (p. ej., insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

Procesos gastrointestinales

Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ej., 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 ensayos clínicos con hidrocloreto de donepezilo no demostraron un incremento, con relación al placebo, en la incidencia de úlceras pépticas o de hemorragias gastrointestinales.

Procesos genitourinarios

Aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con hidrocloreto de donepezilo, 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.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se ha notificado con frecuencia muy rara SNM, una afección potencialmente mortal que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles elevados de creatina fosfoquinasa sérica, en asociación con donepezilo, particularmente en pacientes que también recibían antipsicóticos concomitantes. Otros signos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales al SNM, debe suspenderse el tratamiento.

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 concomitantemente con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Insuficiencia hepática grave

No existen datos de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Mortalidad en ensayos clínicos de demencia vascular

Se llevaron a cabo tres ensayos clínicos de 6 meses de duración que estudiaban a personas que cumplían los criterios NINDS-AIREN de una probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIREN están diseñados para identificar a los pacientes cuya demencia parece deberse solamente a causas vasculares y para excluir a los pacientes con enfermedad de Alzheimer. En el primer ensayo, la tasa de mortalidad fue de 2/198 (1,0%) con hidrocloreto de donepezilo de 5 mg, 5/206 (2,4%) con hidrocloreto de donepezilo de 10 mg y 7/199 (3,5%) con placebo. En el segundo ensayo, la tasa de mortalidad fue de 4/208 (1,9%) con hidrocloreto de donepezilo de 5 mg, 3/215 (1,4%) con hidrocloreto de donepezilo de 10 mg y 1/193 (0,5%) con placebo. En el tercer ensayo, la tasa de mortalidad fue de 11/648 (1,7%) con hidrocloreto de donepezilo de 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres ensayos de demencia vascular combinados en el grupo de hidrocloreto de donepezilo (1,7%) fue numéricamente más alta que en el grupo placebo (1,1%), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que tomaban hidrocloreto de donepezilo o placebo parecen deberse a varias causas relacionadas con problemas vasculares, lo que era de esperar en esta población de pacientes ancianos con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares graves no mortales y mortales no mostró diferencia en la tasa de acontecimientos en el grupo de hidrocloreto de donepezilo respecto al de placebo.

En ensayos agrupados sobre la enfermedad de Alzheimer (n = 4.146), y cuando estos estudios sobre enfermedad de Alzheimer se agruparon con otros estudios de demencia incluyendo los estudios de demencia vascular (total n = 6.888), la tasa de mortalidad en los grupos placebo superaba numéricamente a la de los grupos de hidrocloreto de donepezilo.

Advertencia sobre los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hidrocloruro de donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina o digoxina en humanos. La administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta al metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Estudios in vitro han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción la 2D6 están involucradas en el metabolismo de hidrocloruro 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 hidrocloruro 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 hidrocloruro de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de hidrocloruro de donepezilo en un 30% aproximadamente. Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de hidrocloruro 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.

Hidrocloruro de donepezilo 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.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes con donepezilo. Se recomienda precaución cuando se utilice donepezilo en combinación con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc y puede ser necesaria la monitorización clínica (ECG). Algunos ejemplos son:

- Antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina).
- Antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol).
- Ciertos antidepresivos (p. ej., citalopram, escitalopram, amitriptilina).
- Otros antipsicóticos (p. ej., derivados de la fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona).
- Ciertos antibióticos (p. ej., claritromicina, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino)

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No existen datos suficientes sobre la utilización de hidrocloruro de donepezilo en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no muestran efectos teratogénicos pero han mostrado toxicidad peri- y pos-natal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Hidrocloruro de donepezilo no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia:

Hidrocloruro de donepezilo se excreta en la leche de ratas. Se desconoce si hidrocloruro de donepezilo se excreta en la leche materna humana y no hay estudios en mujeres en período de lactancia. Por tanto, las mujeres que estén tomando hidrocloruro de donepezilo no deben amamantar.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de donepezilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve o moderada.

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar máquinas. Además, donepezilo puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis.

La influencia de donepezilo 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. Las reacciones adversas notificadas con una frecuencia mayor que como casos aislados se enumeran más abajo, por clasificación de órganos del sistema y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como: Muy 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 frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocidas
Infecciones e infestaciones		Resfriado común				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia				
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones** Agitación** Conducta agresiva** Sueños anormales y pesadillas**				Libido aumentada, hipersexualidad
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareos Insomnio	Convulsiones*	Síntomas Extrapiramidales	Síndrome neuroléptico o maligno	Pleurotótonos (síndrome de Pisa)
Trastornos cardiacos			Bradicardia	Bloqueo sinoatrial y atrioventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Vómitos Malestar	Hemorragia gastrointestinal			

		abdominal	Úlceras gástricas y Duodenales Hipersecreción salival			
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática incluida hepatitis***		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, Prurito				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres musculares		Rabdomiólisis ****		
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cefalea	Fatiga Dolor				
Exploraciones complementarias			Pequeño aumento en la concentración sérica de creatinquinasa muscular			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Accidente Incluidas caídas				

* Al investigar a los pacientes por síncope o convulsiones debe considerarse la posibilidad de bloqueo cardíaco o de largas pausas sinusales (ver sección 4.4).

** Casos de alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, agitación y conducta agresiva se han resuelto mediante la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

*** En casos de insuficiencia hepática de origen desconocido, debe considerarse la retirada de donepezilo.

**** 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 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 nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

La mediana estimada de la dosis letal de hidrocóloruro de donepezilo, 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 10mg/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.

Tratamiento

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 casos de sobredosis con donepezilo. 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 hidrocóloruro de donepezilo y/o sus metabolitos pueden ser eliminados por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal, o hemofiltración).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicoanalépticos, fármacos anti-demencia; donepezilo.
Código ATC: N06DA02.

Mecanismo de acción

Hidrocóloruro de donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. Hidrocóloruro de donepezilo 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 enfermedad de Alzheimer que participaron en los ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5 mg y 10 mg de hidrocóloruro 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 hidrocóloruro de donepezilo está relacionada con los cambios en la ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos selectivos de la cognición. El potencial de hidrocóloruro de donepezilo para alterar el curso de la neuropatía subyacente no ha sido estudiado. Por tanto no se puede considerar que hidrocóloruro de donepezilo tenga ningún efecto sobre el progreso de la enfermedad.

La eficacia del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con hidrocóloruro de 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 hidrocóloruro de donepezilo utilizando una combinación de tres criterios de eficacia: el ADAS-cog (una determinación de la función cognitiva), la impresión de cambio evaluada basada en la entrevista con el médico y con la opinión del cuidador (CIBIC) (una determinación de la función global) y la subescala de actividades de la

vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia (una determinación de la capacidad en las relaciones sociales, el hogar, las aficiones y los cuidados personales).

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

	% Respuesta	
	Población por intención de tratar n = 365	Población evaluable n = 352
Grupo placebo	10%	10%
Grupo de hidrocloreto de donepezilo 5 mg comprimidos recubiertos con película	18%*	18%*
Grupo de hidrocloreto de donepezilo 10 mg comprimidos recubiertos con película	21%*	22%**

* p<0,05

** p<0,01

Hidrocloreto de donepezilo produjo un incremento dependiente de la dosis estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes considerados como que respondieron al tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 son proporcionales a la dosis. La semivida de la fase terminal de disposición es de aproximadamente 70 horas, por tanto, la administración de dosis múltiples una vez al día da lugar a una aproximación gradual al estado estacionario. La aproximación al estado estacionario se alcanza en las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez alcanzado el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de hidrocloreto de donepezilo y la actividad farmacodinámica correspondiente muestran poca variabilidad a lo largo del día. La toma de alimentos no afectó a la absorción de hidrocloreto de donepezilo.

Distribución: Aproximadamente el 95% de hidrocloreto de donepezilo se une a las proteínas plasmáticas. No se conoce la fijación a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepezilo. No se ha estudiado de forma concluyente la distribución de hidrocloreto de donepezilo en diferentes tejidos corporales. Sin embargo, en un estudio de equilibrio de masas llevado a cabo en hombres voluntarios sanos, a las 240 horas de la administración de una dosis única de 5 mg de hidrocloreto de donepezilo radiomarcado con ¹⁴C, aproximadamente el 28% del marcador seguía sin recuperarse. Esto indica que hidrocloreto de donepezilo y/o sus metabolitos pueden permanecer en el organismo durante más de 10 días.

Metabolismo/Excreción: Hidrocloreto de donepezilo se excreta inalterado en la orina y se metaboliza por el sistema del citocromo P450 hasta múltiples metabolitos, no todos ellos identificados. Tras la administración de una dosis única de 5 mg de hidrocloreto de donepezilo radiomarcado con ¹⁴C, la radiactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidrocloreto de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% -

el único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidroclicloruro de donepezilo), como donepezilo-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 radiactividad total administrada fue recuperada en orina (17% como donepezilo inalterado) y un 14,5% fue recuperada en heces, lo que indica que la biotransformación y eliminación urinaria son las principales vías de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de hidroclicloruro de donepezilo y/o de alguno de sus metabolitos.

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

El sexo, raza y tabaquismo no tienen una influencia clínicamente significativa en las concentraciones plasmáticas de hidroclicloruro de donepezilo. No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de donepezilo en pacientes de edad avanzada sanos o pacientes con Alzheimer o demencia vascular. Sin embargo, los niveles plasmáticos medios de los pacientes concuerdan estrechamente con los de los voluntarios sanos jóvenes.

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada presentaron un aumento de las concentraciones de hidroclicloruro de donepezilo en el estado estacionario; AUC media en 48% y $C_{máx}$ media en 39% (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las pruebas exhaustivas en animales de laboratorio han demostrado que este compuesto causa pocos efectos aparte de los efectos farmacológicos previstos, coherentes con su acción como estimulante colinérgico (ver sección 4.9). Hidroclicloruro de 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 más de 3.000 veces las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario. No se observaron efectos clastogénicos u otros efectos genotóxicos en el modelo de micronúcleos de ratón *in vivo*. En estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados tanto en ratas como en ratones no hubo evidencia de potencial carcinogénico.

Hidroclicloruro de donepezilo no tuvo ningún efecto en la fertilidad en ratas, y no fue teratogénico en ratas ni en conejos, aunque tuvo un ligero efecto en los nacidos muertos y en la supervivencia temprana de las crías cuando se administró a ratas preñadas 50 veces la dosis en humanos (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos

Lactosa
Almidón de maíz pregelatinizado
Hidrogenofosfato de calcio dihidratado
Talco
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento de los comprimidos

Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Dióxido de titanio (E171)

Además, el comprimido de Donepezilo Stada 10 mg contiene óxido de hierro amarillo (E172).

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/Aluminio

Donepezilo Stada 5 mg comprimidos recubiertos con película:

Tamaño de envase de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 126, 154, 182, 196 comprimidos recubiertos con película.

Donepezilo Stada 10 mg comprimidos recubiertos con película:

Tamaño de envase de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 126, 154, 182, 196 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Laboratorio Stada, S.L.

Frederic Mompou, 5

08960 Sant Just Desvern (Barcelona) España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Donepezilo Stada 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG, N°Reg.:73.987

Donepezilo Stada 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, N°Reg.:73.988

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

Fecha de la primera autorización: Junio 2011/ Fecha de la renovación de la autorización: Noviembre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022