

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Donepezilo UR 5mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido contiene 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo equivalente a 4,56 mg de donepezilo.
Excipientes con efecto conocido: contiene aprox. 75,35 mg de lactosa / comprimido recubierto con película

Donepezilo UR 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido contiene 10 mg de hidroclicloruro de donepezilo equivalente a 9,12 mg de donepezilo.
Excipientes con efecto conocido: contiene aprox. 150,71 mg de lactosa / comprimido recubierto con película

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

5mg: Comprimido recubierto con película blanco, redondo, con un diámetro de 7,5 mm aproximadamente

10mg: Comprimido recubierto con película blanco, redondo, con un diámetro de 9,3 mm aproximadamente y una línea de división en una cara. El comprimido se puede dividir en dosisiguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 estable de hidroclicloruro de Donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de Donepezilo UR 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.

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.

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

Población pediátrica:

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

Pacientes con 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.

Debido al posible aumento de exposición en insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 5.2), se debe realizar un ajuste de la dosis según la tolerabilidad individual. No existen datos para los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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: Hidrocloruro de Donepezilo, 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.

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 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 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, 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 han notificado casos de SNM, una patología que puede amenazar la vida, ocurre en muy raras ocasiones en asociación a donepezilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos de forma concomitante. El SNM se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, conciencia alterada y niveles de creatinfosfoquinasa elevados en suero. Otros signos adicionales pueden incluir 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, el tratamiento con donepezilo deberá interrumpirse.

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 hidroclicloruro de donepezilo 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 hidroclicloruro de donepezilo 5 mg, 5/206 (2,4%) con hidroclicloruro 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 hidroclicloruro de donepezilo 5 mg, 3/215 (1,4%) con hidroclicloruro 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 hidroclicloruro de donepezilo 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de hidroclicloruro 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 hidroclicloruro 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 hidroclicloruro 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 hidroclicloruro de donepezilo.

Adevertencias sobre excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hidroclicloruro 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 hidroclicloruro 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 CYP3A4 y de 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de 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. El hidrocloruro de donepezilo puede interferir potencialmente 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 cardiaca.

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, serindol, pimozida, ziprasidona)

Ciertos antibióticos (p.ej., claritromicina, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino)

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de donepezilo en mujeres embarazadas

Los estudios realizados en animales no mostraron efecto teratogénico pero han mostrado toxicidad peri y post natal (Ver sección 5.3.).El riesgo potencial para humanos es desconocido.

Donepezilo UR no debe usarse en el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Donepezilo UR se excreta por la leche de las ratas.Se desconoce si el hidrocloruro 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 hidrocloruro de donepezilo no deben proporcionar lactancia natural.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Donepezilo UR tiene una influencia menor o moderada sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

La demencia puede causar deterioro de la capacidad del paciente para conducir o para utilizar maquinaria. Además, hidrocloruro de donepezilo puede inducir fatiga, mareos y calambres musculares, principalmente al inicio o al incrementar la dosis. La capacidad de los pacientes con Alzheimer tratados con hidrocloruro de donepezilo para conducir o utilizar 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: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clase de sistema de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infecciones		Resfriado común				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia				
Trastornos Psiquiátricos		Alucinaciones** Agitación** Conducta agresiva** Sueños anormales y pesadillas**				
Trastornos del sistema Nervioso		Síncope* Mareos Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno	
Trastornos cardiacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular Bloqueo auriculoventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Vómitos Molestias abdominales	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástrica y duodenal Hipersecreción			
Trastornos Hepatobiliares				Disfunción hepática que incluye hepatitis***		

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito			Rabdomiólisis ****	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido		Calambres musculares				
Trastornos renales y Urinarios		Incontinencia urinaria				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor				
Exploraciones Complementarias			Pequeño incremento en la concentración sérica			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de		Accidentes, incluidas caídas				

* En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debería considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas (Ver sección 4.4.)

**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.

****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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

La mediana estimada de la dosis letal de hidrocloreuro de donepezilo, tras la administración de una dosis oral única 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.

Como en cualquier caso de sobredosificación, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como antidotos en la sobredosificación con Donepezilo UR. 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 se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato. Se desconoce si hidrocloreto de donepezilo y/o sus metabolitos pueden ser eliminados mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal, o hemofiltración).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos contra la demencia: anticolinesterasa, código ATC: N06DA02.

Mecanismo de acción

Donepezilo UR es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. Hidrocloreto 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.

Efectos farmacodinámicos

Enfermedad de Alzheimer

En pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en los ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5mg y 10mg de hidrocloreto de donepezilo produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado estacionario (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 hidrocloreto de donepezilo está relacionada con los cambios en la ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos selectivos de la cognición. El potencial de hidrocloreto de donepezilo para alterar el curso de la neuropatía subyacente no ha sido estudiado. Por tanto hidrocloreto de donepezilo no se puede considerar que comprimidos recubiertos con película tenga ningún efecto sobre el progreso de la enfermedad.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia del tratamiento con hidrocloreto de donepezilo comprimidos recubiertos con película 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 de 6 meses de duración, se realizó un análisis al finalizar el tratamiento con hidrocloreto de 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

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

Los alimentos no afectaron a la absorción de hidrocloreuro de donepezilo

Distribución

Aproximadamente el 95% del hidrocloreuro de donepezilo 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 hidrocloreuro de donepezilo 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 tras la administración de una dosis única de 5mg de hidrocloreuro de donepezilo C-radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que el hidrocloreuro de donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante mas de 10 días.

Biotransformación/ Eliminación El hidrocloreto de donepezilo se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 dando lugar a múltiples metabolitos, no habiendo sido todos ellos identificados. Tras la administración de una dosis única de 5mg de hidrocloreto de donepezilo ¹⁴C-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidrocloreto de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidrocloreto de donepezilo), 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 excreción urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de hidrocloreto de donepezilo y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

Las concentraciones plasmáticas de hidrocloreto 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 plasmáticas de hidrocloreto de donepezilo. La farmacocinética de hidrocloreto 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.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada han aumentado las concentraciones de donepezilo en estado estacionario, con una media AUC en un 48% y la media de la C_{max} en un 39% (ver Sección 4.2)

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). El hidrocloreto de 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 estacionario. 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. El hidrocloreto de donepezilo no tuvo efectos sobre la fertilidad de las ratas, y no fue teratogénico ni 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

Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato. Almidón de maíz
Hidroxipropil celulosa
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio.

Recubrimiento pelicular: Opadry
Blanco: Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Propilenglicol
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se acondicionan en blister (blisteres de aluminio/PVC-PE-PVDC).

14, 28, 42, 56, 84, 98, 112 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay requisitos especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, .S.L.

C/ Solana, 26

28850, Torrejón de Ardoz

Madrid. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74595 - Donepezilo UR 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

74596 - Donepezilo UR 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

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

Febrero 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2021