

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Donepezilo Sandoz 5 mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de donepezilo (como hidrocloreto).
Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película contiene 19 mg de lactosa y 0,2 mg de lecitina de soja.

Donepezilo Sandoz 10mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de donepezilo (como hidrocloreto).
Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película contiene 38 mg de lactosa y 0,4 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Donepezilo Sandoz 5 mg:

comprimidos recubiertos con película, de color blanco, redondos (diámetro 7 mm).

Donepezilo Sandoz 10 mg:

Los comprimidos recubiertos con película, de color amarillo, redondos (diámetro 9 mm) con una ranura. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

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

Posología

Adultos/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 hidrocloreto de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis se puede incrementar 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 han sido estudiadas en los ensayos clínicos.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y en el tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico se debe realizar de acuerdo a las directrices

aceptadas (p.ej., el DSM IV, CIE 10). El tratamiento con donepezilo solamente se debe iniciar si hay un cuidador disponible que controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuar durante todo el tiempo como un beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, el beneficio clínico de donepezilo debe ser reevaluado en forma regular. Se debe considerar la interrupción del tratamiento cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico. La respuesta individual a donepezilo no se puede predecir.

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 de dosis similar en pacientes con insuficiencia hepática dado que el aclaramiento de hidrocloruro de donepezilo no se ve alterado con por esta enfermedad.

Debido a un posible incremento de la exposición en insuficiencia hepática de intensidad leve a moderada (ver sección 5.2), el incremento de la dosis se debe realizar de acuerdo a la tolerabilidad individual. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Niños y adolescentes:

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

Forma de administración:

Los comprimidos se deben 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 Sandoz por la mañana.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a derivados de la piperidina, soja, cacahuete o 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 donepezilo en pacientes con demencia de Alzheimer grave, con otros tipos de demencia, ni con otros tipos de alteración de la memoria (p.ej.: deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

Anestesia:

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 (p.ej., bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome del nodo sinusal enfermo” 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 se debe tener 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 (hipocalcemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

Procesos Gastrointestinales:

Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, p.ej., aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo medicamentos 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, en comparación con placebo, en la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica o de hemorragias gastrointestinal.

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):

SNM es un proceso que pone la vida en peligro caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, consciencia alterada y niveles incrementados de creatinina fosfoquinasa sérica, se han detectado muy rara vez en asociación con donepezilo, particularmente en pacientes que están recibiendo simultáneamente antipsicóticos. Signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) y fallo renal agudo. Si el paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicada sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se debe interrumpir 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.

Se debe evitar la administración de donepezilo concomitantemente con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Insuficiencia hepática grave:

No existen datos respecto a los pacientes que sufren insuficiencia hepática 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 vascular (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 hidrocóloruro de donepezilo 5 mg, 5/206 (2,4%) con hidrocóloruro 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 hidrocóloruro de donepezilo 5 mg, 3/215 (1,4%) con hidrocóloruro 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 hidrocóloruro de donepezilo 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de hidrocóloruro 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 hidrocóloruro de donepezilo o placebo parecen ser el resultado de varias causas vasculares relacionadas que se podrían esperar en esta población de pacientes de edad avanzada con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares no mortales y mortales graves no mostró ninguna diferencia en la incidencia en el grupo de hidrocóloruro de donepezilo con relación a placebo.

En los estudios combinados para la enfermedad de Alzheimer (n=4.146), y cuando estos estudios fueron combinados con los de demencia, que incluyeron los estudios de demencia vascular (total n=6.888), la tasa de mortalidad en los grupos de placebo superó numéricamente a la tasa en los grupos de hidrocloreto de donepezilo.

Donepezilo Sandoz 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

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)

Donepezilo hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto de donepezilo. Los estudios de interacción del medicamento 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, éstos 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 hidrocloreto de donepezilo. Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos medicamentos deben ser utilizadas con precaución.

Donepezilo hidrocloreto potencialmente puede interferir con medicamentos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros medicamentos bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o medicamentos beta bloqueantes que tienen efectos sobre la conducción cardíaca.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados relativos al uso de donepezilo en mujeres embarazadas.

Los estudios llevados a cabo en animales no han mostrado efecto teratogénico, pero sí han mostrado toxicidad peri y post natal (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Donepezilo no se debería utilizar durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Donepezilo se excreta a través de la leche en las ratas. Se desconoce si hidrocloreto de donepezilo se excreta en la leche materna humana y no se han realizado estudios en mujeres en periodo de lactancia. Por tanto, las mujeres que estén tomando hidrocloreto de donepezilo no deben proporcionar lactancia natural.

Fertilidad

En los estudios realizados en animales, no se ha observado efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3), sin embargo no se dispone de datos de los efectos sobre la fertilidad en humanos.

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 demencia puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar máquinas. Además, donepezilo puede provocar fatiga, mareos y calambres musculares, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. 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, dolor de cabeza 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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Muy raras ($< 1/10.000$).

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

Clase de sistema de órganos	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infectaciones		Resfriado común				
Trastornos de metabolismo y de la nutrición		Anorexia				
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones** Agitación* Comportamiento agresivo** Sueños anormales y pesadillas*				Libido aumentada, hipersexualidad
Trastornos del sistema nervioso		Sincope* Mareos Insomnio	Convulsiones*	Síntomas Extrapiramidales	Síndrome neuroléptico o maligno	pleurotótonos (síndrome de Pisa)
Trastornos cardiacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular Bloqueo auriculoventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo Torsade de

				tricular		Pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardio grama
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Vómitos Molestias abdominales	Hemorragia gastrointestinal al Úlcera gástrica y duodenal			
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática que incluye hepatitis ***		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción 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	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor				
Exploraciones complementarias			Pequeño incremento en la concentración sérica de la creatininquinasa muscular			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		Accidentes, incluidas caídas				

* En la investigación en pacientes con episodios de síncope o de convulsiones, se debería considerar la posibilidad de aparición de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas (ver sección 4.4)

**Los casos de alucinaciones, sueños extraños y pesadillas, agitación y conducta agresiva se han resuelto al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento

*** En casos de disfunción hepática de origen desconocido, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

**** 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La mediana estimada de la dosis letal de donepezilo hidrocloreuro, 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.

Síntomas:

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 sobredosis 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 puede conducir a la muerte si los músculos respiratorios están involucrados.

Tratamiento:

Como en cualquier caso de sobredosis, se deben utilizar medidas generales de soporte. Los anticolinérgicos terciarios tales como atropina pueden ser utilizados como antídotos en la sobredosis por 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 cardiaca con otros colinomiméticos cuando se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios como glucopirrolato. Se desconoce si donepezilo hidrocloreuro y/o sus metabolitos pueden ser eliminados mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal, o hemofiltración).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos anti-demencia; anticolinesterasas.
Código ATC: N06DA02

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

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 donepezilo hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de donepezilo está relacionada con los cambios en la ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos selectivos de la cognición. El potencial de donepezilo hidrocloreuro para alterar el curso de la neuropatía subyacente no ha sido estudiado. Por tanto, no se puede considerar que donepezilo 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 de 6 meses de duración se realizó un análisis al finalizar el 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

	% Respuesta	
	Población por Intención de tratamiento n = 365	Población evaluable n = 352
Grupo placebo	10%	10%
Grupo donepezilo hidrocloreuro 5 mg	18% *	18% *
Grupo donepezilo hidrocloreuro 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 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 estacionario. La aproximación al estado estable se alcanza en el intervalo de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez se alcanza el 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 absorción de hidrocloreuro de donepezilo.

Distribución:

Aproximadamente el 95% de donepezilo hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro ¹⁴C

radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que hidrocloreuro de donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

Biotransformación/ Eliminación:

Donepezilo hidrocloreuro se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 dando lugar a múltiples metabolitos, no todos ellos identificados. Tras la administración de una dosis única de 5 mg de donepezilo hidrocloreuro ¹⁴C radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidrocloreuro de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidrocloreuro 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 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 donepezilo hidrocloreuro y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

Las concentraciones plasmáticas de hidrocloreuro 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 donepezilo hidrocloreuro. La farmacocinética de hidrocloreuro de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios de edad avanzada sanos o en 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 tuvieron concentraciones de donepezilo en el estado estacionario incrementadas; AUC media en un 48% y C_{max} media 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). Donepezilo hidrocloreuro 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 3.000 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.

Donepezilo hidrocloreuro 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

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Estearato magnésico

Recubrimiento

Donepezilo Sandoz 5 mg:
Alcohol polivinílico
Talco

Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Lecitina de soja

Donepezilo Sandoz 10 mg:

Alcohol polivinílico
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Lecitina de soja
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Frasco HDPE: 6 meses tras la primera apertura.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC /Aluminio

Tamaños de envases de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100x1 o 120 comprimidos recubiertos con película

Bote de HDPE con una tapa de rosca de PP o HDPE

Tamaños de envases de 100 o 250 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Donepezilo Sandoz 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Nº Reg.: 70.479

Donepezilo Sandoz 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Nº Reg.: 70.482

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

Fecha de la primera autorización 31/05/2010.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2022