

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

5 mg

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

Excipiente(s) con efecto conocido:

87,9 mg lactosa por comprimido recubierto con película.

10 mg

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

Excipiente(s) con efecto conocido:

175,8 mg lactosa por comprimido recubierto con película.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

5 mg

Los comprimidos de donepezilo 5 mg son comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, con el grabado "ML89" en una cara y lisos en la otra.

10 mg

Los comprimidos de donepezilo 10 mg son comprimidos recubiertos con película, de color amarillo, redondos, biconvexos, con el grabado "ML88" en una cara y lisos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Donepezilo Durban 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 una vez al día). La dosis de 5 mg/día debe mantenerse al menos un mes, con el fin de permitir evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y permitir alcanzar concentraciones en estado de equilibrio de hidroclicloruro de donepezilo. Tras la evaluación clínica de un mes de tratamiento con 5 mg/día, la dosis de donepezilo puede aumentarse a 10 mg/día (administrados una vez 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.

Es necesario que un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer inicie y supervise el tratamiento. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo a las directrices aceptadas (p.ej.: DSM IV, ICD 10). El tratamiento con donepezilo solamente debe iniciarse si hay un cuidador disponible para supervisar con regularidad la dosis del medicamento que toma el paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por esta razón, el beneficio terapéutico debe volver a evaluarse con regularidad. Si no se observan evidencias de efectos terapéuticos, debe considerarse la suspensión del tratamiento. No es posible predecir las respuestas individuales al donepezilo.

Tras la interrupción del tratamiento, se observa una reducción gradual de los efectos beneficiosos del hidroclicloruro de donepezilo.

Población pediátrica

Donepezilo Durban no está recomendado para el uso en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Una pauta posológica similar puede aplicarse a pacientes con insuficiencia renal, ya que el aclaramiento de hidroclicloruro de donepezilo no está afectado por esta enfermedad.

Debido al posible aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderado (ver la sección 5.2), debe realizarse una escalada de la dosis en función de la tolerabilidad individual. No existe datos suficientes para pacientes con insuficiencia hepática grave.

Forma de administración:

Donepezilo Durban debe tomarse por vía oral por la noche, justo 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 Durban por la mañana.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a hidroclicloruro de donepezilo, derivados de la piperidina o alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha investigado el uso del hidroclicloruro de donepezilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave, otros tipos de demencia u otros tipos de deterioro de la memoria (p.ej.: deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

Anestesia:

Hidroclicloruro de donepezilo, como inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Trastornos 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 para los pacientes con “enfermedad del seno” u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Se ha notificado casos de síncope y convulsiones. Al investigar estos pacientes debe considerarse la posibilidad de que padezcan bloqueos cardíacos o 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).

Trastornos gastrointestinales:

Los pacientes con un mayor riesgo de presentar úlceras, por ejemplos, quienes tienen antecedentes de enfermedad ulcerosa o los que están recibiendo simultáneamente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), deber ser controlados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, en los estudios clínicos con hidrocloreto de donepezilo no demostraron un incremento, con relación al placebo, en la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica o hemorragia gastrointestinal.

Trastornos renales y urinarios:

Aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con hidrocloreto de donepezilo, los colinomiméticos pueden causar la obstrucción en el flujo de salida de la vejiga.

Trastornos del sistema nervioso:

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

Los colinomiméticos tienen el potencial de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

El SNM es un trastorno con peligro para la vida, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, consciencia alterada y niveles de creatina fosfoquinasa sérica elevados; signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. En muy raras ocasiones se ha notificado la aparición de SNM en asociación con donepezilo, particularmente en pacientes que también recibían, de forma concomitante, antipsicóticos. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin ninguna manifestación clínica adicional del SNM, debe discontinuarse el tratamiento.

Trastornos respiratorios:

Debido a su acción colinomimética, 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 hidrocloreto de donepezilo concomitantemente con otros inhibidores de acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Insuficiencia hepática grave:

No existen datos respecto a los pacientes que sufren insuficiencia hepática grave .

Mortalidad en ensayos clínicos sobre demencia vascular:

Se llevaron a cabo tres ensayos clínicos de 6 meses de duración, para evaluar individuos que cumplieran los criterios NINDS-AIREN de probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIREN están diseñados para identificar pacientes en quienes la demencia parece ser debida únicamente a causas vasculares y para excluir pacientes con enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, la tasa de mortalidad fue 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 placebos. En el segundo estudio, la tasa de mortalidad fue 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 placebos. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron 11/648 (1,7%) entre los que recibían hidroclicloruro de donepezilo 5 mg y 0/326 (0%) los que tomaban placebo. La tasa de mortalidad para estos tres estudios de VaD combinados en el grupo de hidroclicloruro de donepezilo (1,7%) fue numéricamente mayor que en el grupo de placebos (1,1%). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en pacientes que tomaban o hidroclicloruro de donepezilo o placebo parece ser el resultado de varias causas asociadas a procesos vasculares, lo cual es de esperar en esta población de edad avanzada con enfermedades vasculares subyacentes. En un análisis de todos los acontecimientos mortales y no mortales no se detectó ninguna diferencia en la incidencia en el grupo de hidroclicloruro de donepezilo en relación con el grupo de placebo.

En estudios combinados de la enfermedad de Alzheimer (n=4146), y cuando estos estudios se combinaron con los de otras demencias, incluidos los estudios de demencia vascular (total n=6888), la tasa de mortalidad en los grupos de placebo superó numéricamente a la de los grupos que recibieron hidroclicloruro de donepezilo.

Excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El hidroclicloruro de donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de la teofilina, warfarina, cimetidina o digoxina en seres humanos. La administración concomitante con digoxina o cimetidina no afecta al metabolismo del hidroclicloruro de donepezilo. En estudios *in vitro* se ha demostrado que las isoenzimas 3A4 y, en menor medida 2D6, del citocromo P450 están involucradas en el metabolismo del donepezilo. Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo *in vitro*, muestran que el ketoconazol y la quinidina, inhibidores de las CYP3A4 y 2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo del hidroclicloruro de donepezilo. Por esta razón, éstos y otros inhibidores de CYP3A4, como el itraconazol y la eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, como la fluoxetina, podrían inhibir el metabolismo del donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, el ketoconazol incrementó las concentraciones medias del donepezilo en un 30% aproximadamente. Los inductores de enzimas, como la rifampicina, la fenitoína, la carbamazepina y el alcohol, pueden reducir las concentraciones 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 hidroclicloruro de donepezilo potencialmente puede interferir con los medicamentos que tienen acción anticolinérgica. También existe el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concurrentes con medicamentos como la succinilcolina, otros bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o betabloqueantes que afectan 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 adecuados del uso de donepezilo en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no mostraron efectos teratogénicos, pero se mostró toxicidad perinatal y posnatal (ver la sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos.

Donepezilo Durban comprimidos no debe usarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario

Lactancia:

El donepezilo se excreta en la leche de ratas. No se sabe si el hidrocloreuro de donepezilo se elimina en la leche materna y no se han hecho estudios en mujeres en período de lactancia. Por lo cual las mujeres que tomen donepezilo no deben amamantar.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Donepezilo tiene poca o moderada influencia en la capacidad de conducir o de manejar máquinas.

La enfermedad puede causar un deterioro en el desempeño para conducir o comprometer la capacidad de emplear maquinarias. Además, el donepezilo puede causar fatiga, mareos, somnolencia y calambres musculares, principalmente al principio del tratamiento o al aumentar las dosis. El médico debe evaluar, en forma rutinaria, la capacidad de los pacientes que reciben donepezilo de continuar conduciendo o manejando máquinas complejas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

A continuación se relacionan las reacciones adversas notificadas en más de un solo caso aislado, ordenadas por órganos o sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos o sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Infecciones e infestaciones		Resfriado común				
Trastornos del		Anorexia				

Clasificación por órganos o sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
metabolismo y de la nutrición						
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones**, Agitación**, Conducta agresiva**, sueños anormales y pesadillas**				Líbido aumentada Hipersexualidad
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareos, insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico o maligno (SNM)	Pleurotónos (síndrome de Pisa)
Trastornos cardíacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular Bloqueo auriculoventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea náuseas	Vómitos Alteración abdominal	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástricas y duodenales Hipersecreción salival			
Trastornos hepatobiliares				Alteración hepática, incluyendo hepatitis***		
Trastornos de la piel y del 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	Cefaleas	Fatiga Dolor				
Exploraciones complementarias			Pequeño aumento de las concentraciones séricas de creatina-			

Clasificación por órganos o sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
			quinasa muscular			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Accidentes, incluidas caídas				

* En la investigación de pacientes con síncope o convulsiones, es necesario considerar la posibilidad de bloqueos cardíacos o pausas sinusales prolongadas (ver la sección 4.4).

** Las notificaciones de alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, agitación y conducta agresiva se han resuelto con una reducción de la dosis o suspendiendo el tratamiento.

*** En casos de disfunción hepática inexplicada, debe considerarse retirar el hidrocloreto 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, Website: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

La mediana estimada de la dosis letal de hidrocloreto de donepezilo tras la administración de una dosis oral única a ratones y ratas es 45 y 32 mg/kg, respectivamente, o de aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg al día. Se observaron indicaciones de estimulación colinérgica relacionada con la dosis en animales, incluida la reducción de movimientos espontáneos, posición en decubito prono, marcha vacilante, lagrimeo, convulsiones clónicas, respiración reprimida, salivación, miosis, fasciculación e hipotermia en la superficie corporal.

La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa puede provocar crisis colinérgicas caracterizadas por náuseas violentas, vómitos, salivación, transpiración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible un aumento de debilidad muscular que puede derivar en la muerte si afecta a los músculos respiratorios.

Como en cualquier caso de sobredosis, deben tomarse medidas generales de apoyo. Se puede emplear anticolinérgicos terciarios, como la atropina, como antídoto para la sobredosis de hidrocloreto de donepezilo. Se recomienda el sulfato de atropina intravenoso ajustado: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg IV con dosis subsiguientes según la respuesta clínica. Se notificaron respuestas atípicas en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca con otros colinomiméticos, cuando se administraron simultáneamente con anticolinérgicos cuaternarios, como el glicopirrolato. No se sabe si el hidrocloreto de donepezilo y/o sus metabolitos pueden extraerse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos anti-demencia; inhibidor de la acetilcolinesterasa; código ATC N06DA02.

Mecanismo de acción:

Hidrocloruro de donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. Hidrocloruro de donepezilo es in vitro, un inhibidor más de 1000 veces más potente de esta enzima que de la butirilcolinesterasa, una enzima que está presente principalmente fuera del sistema nervioso central.

Enfermedad de Alzheimer

En los pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaban en ensayos clínicos, la administración de una dosis diaria de 5 mg o 10 mg de hidrocloruro de donepezilo produjo la inhibición en estado de equilibrio de la actividad de la acetilcolinesterasa (medida en membranas de eritrocitos) de 63,6% y 77,3%, respectivamente, cuando se midió después de la dosis. Se ha demostrado que la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en los eritrocitos producida por el hidrocloruro de donepezilo está relacionada con cambios en ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos cognitivos seleccionados. No se ha estudiado el potencial del hidrocloruro de donepezilo de alterar la evolución de neuropatías subyacentes. Por lo cual no puede considerarse que donepezilo comprimidos tenga ningún efecto en el avance de la enfermedad.

La eficacia del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con donepezilo se ha investigado en cuatro ensayos controlados con placebo, dos ensayos de 6 meses de duración y dos ensayos de un año de duración.

En el ensayo clínico de 6 meses, se llevó a cabo un análisis al final del tratamiento con donepezilo mediante una combinación de tres criterios de eficacia: el ADAS-Cog (una medición de la actividad cognitiva), Impresión clínica global del cambio tomada en la entrevista del médico más la opinión de la persona encargada del paciente (una medición de la función global) y la Subescala de actividades cotidianas de la Escala de evaluación clínica de las demencias (una determinación de capacidades en relación con la comunidad, el hogar, las aficiones y el cuidado personal).

Se consideró que los pacientes que cumplieron con los criterios siguientes respondieron al tratamiento.

Respuesta = Mejoría de al menos 4 puntos en ADAS-Cog

Ningún deterioro en CIBIC

Ningún deterioro en la Subescala de actividades cotidianas de la escala de evaluación clínica de demencias

	% de respuesta	
	Población de análisis con intención de tratar n=365	Población evaluable n=352
Grupo de placebo	10%	10%
Grupo de hidrocloruro de donepezilo 5 mg	18%*	18%*
Grupo de hidrocloruro de donepezilo 10 mg	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

El hidrocloreto de donepezilo produjo un aumento estadísticamente significativo, dependiente de la dosis, en el porcentaje de pacientes que se evaluó que respondieron al tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente de 3 a 4 horas después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con la dosis. La semivida de eliminación es aproximadamente de 70 horas; así, la administración de múltiples dosis únicas diarias produce una aproximación gradual al estado de equilibrio. La aproximación al estado de equilibrio se alcanza en el intervalo de 3 semanas después de iniciado el tratamiento. Una vez logrado el estado de equilibrio, las concentraciones plasmáticas de hidrocloreto de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran escasa variabilidad a lo largo del día.

Los alimentos no afectaron la absorción del hidrocloreto de donepezilo.

Distribución:

Aproximadamente un 95% de hidrocloreto de donepezilo se une a las proteínas plasmáticas. Se desconoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepezilo. No se ha estudiado de manera definitiva la distribución de hidrocloreto de donepezilo en varios tejidos orgánicos. Sin embargo, en un estudio de equilibrio de masas que se llevó a cabo en voluntarios varones sanos, 240 horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de donepezilo radiomarcado con ^{14}C , aproximadamente un 28% permaneció sin recuperar. Esto sugiere que el hidrocloreto de donepezilo y/o sus metabolitos pueden permanecer en el cuerpo durante más 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, de los cuales no se han identificado todos. Tras la administración de una dosis única de 5 mg de hidrocloreto de donepezilo radiomarcado con ^{14}C , la radioactividad plasmática, expresada como un porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidrocloreto de donepezilo inalterado (30%), 6-O-desmetil donepezilo (11% - el único metabolito que muestra actividad similar al hidrocloreto de donepezilo), donepezilo-cis-N-óxido (9%), 5-O-desmetil donepezilo (7%) y el conjugado de glucurónido de 5-O-desmetil donepezilo (3%). Aproximadamente un 57% de la radioactividad total administrada se recuperó de la orina (17% como donepezilo inalterado), y un 14,5% se recuperó de las heces, lo que sugiere que la biotransformación y la excreción urinaria son las vías principales de eliminación. No existe evidencia que sugiera la recirculación enterohepática del hidrocloreto de donepezilo y/o ninguno de sus metabolitos.

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

El sexo, la raza y el hábito de fumar no tienen ninguna influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de hidrocloreto de donepezilo. No se han realizado estudios formales de la farmacocinética del donepezilo en personas sanas de edad avanzada o en pacientes con enfermedad de Alzheimer o demencia vascular. Sin embargo, los niveles plasmáticos medios en pacientes coinciden muy estrechamente con las que presentan los voluntarios sanos jóvenes.

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada presentaron aumento de las concentraciones de donepezilo en estado de equilibrio; la media de la AUC en un 48% y la media de la $C_{\text{máx}}$ en un 39% (ver la 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 como estimulador colinérgico (ver la sección 4.9). Donepezilo no es mutagénico en ensayos de mutación de células de mamíferos y bacterianas. Se observaron algunos efectos clastogénicos in vitro en concentraciones evidentemente tóxicas a las células y más de 3000 veces las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio. No se observaron efectos clastogénicos u otros efectos genotóxicos en el modelo de micronúcleo de ratón in vivo. En estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados tanto en ratas como en ratones, no hay evidencia alguna de potencial oncogénico.

El hidrocloreuro de donepezilo no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas y no fue teratogénico en ratas o conejos, pero tuvo un ligero efecto en la supervivencia de la cría por nacer y la cría prematura cuando se lo administró en ratas embarazadas en una dosis 50 veces mayor a la dosis humana (ver la sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

5 mg

Núcleo del comprimido

Dióxido de silice coloidal
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Almidón pregelatinizado (maiz)
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Dióxido de titanio (E171)
Hipromelosa 5Cp (E464)
Talco (E553b)
Propilenglicol (E1520)

10 mg

Núcleo del comprimido

Dióxido de silice coloidal
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Almidón pregelatinizado (maiz)
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Dióxido de titanio (E171)
Hipromelosa 5Cp (E464)
Talco (E553b)

Propilenglicol (E1520)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 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 grueso transparente (cubierto con 40 gsm PVdC) y Aluminio en una caja de cartón.

Tamaño de envase: 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos con película.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Francisco Durbán S.A.
Polígono Ind. La Redonda, c/ IX, nº 2
04710 El Ejido ALMERÍA
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

5mg: 77004
10mg: 76990

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

Enero 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022