

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NEPOKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEPOKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

DONEPEZILO CLORHIDRATO

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
04 JUN 2014	
N° Ref.:	MT515287/13
N° Registro:	F-19401/12
Firma Profesional:	[Firma]

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

Nepokare 5 mg: ~~Comprimidos recubiertos, blancos redondeados, biconvexos, grabados con "DNP" por un lado y con "5" por el otro.~~ Según lo autorizado en el registro sanitario.

Nepokare 10 mg: ~~Comprimidos recubiertos, amarillo redondeados, biconvexos, grabados con "DNP" por un lado y con "10" por el otro.~~ Según lo autorizado en el registro sanitario.

INFORMACIÓN CLÍNICA

INDICACIONES

Para el tratamiento sintomático de demencia tipo Alzheimer leve, o moderadamente severa y severa. ~~El diagnóstico de demencia tipo Alzheimer deberá establecerse según las recomendaciones aceptadas (por ejemplo, DSM IV, ICD 10).~~

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEPOKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento cuando ya no hay evidencia de efecto terapéutico. La respuesta individual a donepezilo no puede predecirse. Con la discontinuación del tratamiento se detecta una disminución gradual de los efectos beneficiosos del clorhidrato de donepezilo.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN**Oral***Adultos/Ancianos*

El tratamiento es iniciado con 5 mg/dosis (una vez al día). Donepezilo clorhidrato ~~de donepezilo deberá administrarse por vía oral, una vez al día. Debe ser administrado en la noche, al acostarse. La dosis de 5mg/día debería ser mantenida por al menos 1 mes para poder evaluar la respuesta clínica más temprana además de permitir que se alcancen las concentraciones al estado de equilibrio. Posteriormente, la dosis de donepezilo puede ser aumentada a 10 mg/día (una dosis diaria). Las dosis de 5 y 10 mg demostraron ser clínicamente eficaces en la población de pacientes con enfermedad moderada a moderadamente severa. El tratamiento se inicia con 5 mg y puede incrementarse a 10 mg al cabo de 4 a 6 semanas, según respuesta clínica. La dosis máxima diaria recomendada es de 10 mg. No se llevaron a cabo estudios clínicos con dosis superiores a 10 mg/día.~~

Tratamiento de Mantenición

~~El tratamiento de mantención puede continuarse mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. El beneficio clínico debe ser reevaluado en forma regular. Debe considerarse la discontinuación del tratamiento cuando ya no hay evidencia de efecto terapéutico. La respuesta individual a donepezilo no puede predecirse. Con la discontinuación del tratamiento se detecta una disminución gradual de los efectos beneficiosos del clorhidrato de donepezilo. No existe evidencia de efectos de rebote o de supresión después de la suspensión abrupta del tratamiento.~~

Niños

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

Insuficiencia Renal o Hepática

En pacientes con insuficiencia renal ~~o hepática leve a moderada~~ podrá seguirse un esquema posológico similar, debido a que estas afecciones no alteran el clearance del clorhidrato de donepezilo ~~en forma significativa.~~

Insuficiencia Hepática

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEPOKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Niños

~~No existen estudios adecuados y bien controlados que documenten la seguridad y la eficacia del clorhidrato de donepezilo en enfermedades pediátricas.~~

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Otros Tipos De Demencia**

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

Anestesia

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

Condiciones Cardiovasculares

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

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

Trastornos Gastrointestinales

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

Condiciones ~~Genitourinario~~ Genitourinarias

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEPOKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg*****Condiciones Neurológicas***

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

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

Condiciones Pulmonares

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

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

Mortalidad en estudios clínicos de demencia vascular

Tres estudios clínicos de 6 meses de duración fueron conducidos estudiando los criterios individuales de NINDS-AIREN para probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIRES son diseñados para identificar pacientes con demencia debida únicamente a causas vasculares y se excluyen pacientes con enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio las tasas de mortalidad fueron de 2/198 (1,0%) en donepezilo clorhidrato 5 mg, 5/206 (2,4%) en donepezilo clorhidrato de 10 mg y 7/199 (3,5%) en placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron de 4/208 (1,9%) en donepezilo clorhidrato 5 mg, 3/215 (1,4%) en donepezilo clorhidrato 10 mg y 1/193 (0,5%) en placebo. En el tercer estudio las tasas de mortalidad fueron 11/648 (1,7%) en donepezilo clorhidrato 5 mg y 0/326 (0%) en placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de donepezilo clorhidrato (1,7%) fue numéricamente más alto que en el grupo placebo (1,1%), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que están tomando donepezilo clorhidrato o placebo están relacionadas con varias causas vasculares, las que podrían esperarse en pacientes ancianos que sufren enfermedades vasculares. Un análisis de todos los eventos vasculares serios no fatales y fatales no evidenció diferencias en la tasa de ocurrencia en el grupo de donepezilo clorhidrato en relación al placebo.

En estudios combinados de enfermedad de Alzheimer (n=4146), y cuando estos estudios de enfermedad de Alzheimer fueron combinados con otros estudios de demencia incluyendo los estudios de demencia vascular (n total=6888), la tasa de mortalidad en el grupo placebo excedió numéricamente al grupo de donepezilo clorhidrato.

Lactosa

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEPOKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****INTERACCIONES****Falta de interacción**

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

Enzimas del citocromo P450

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

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

~~Debe evitarse la administración de donepezilo concomitantemente con otros inhibidores de acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.~~

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

~~Deben monitorearse los síntomas de pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras, ej., aquellos que reciben de manera concurrente fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs), ver sección Advertencias y Precauciones.~~

EMBARAZO Y LACTANCIA**FERTILIDAD**

No existen datos relevantes disponibles.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEPOKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg****EMBARAZO**

Donepezilo no debería ser usado en embarazadas a no ser que sea estrictamente necesario. ~~solo debe administrarse si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.~~ No existen datos adecuados acerca del uso de donepezilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado un efecto teratogénico, pero han mostrado toxicidad peri y post-natal. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. ~~Donepezilo no debe utilizarse en el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.~~

LACTANCIA

Mujeres que toman donepezilo no deberían amamantar. Donepezilo se excreta en la leche de ratas. No se sabe si clorhidrato de donepezilo se excreta en la leche humana y no existen estudios en mujeres que están lactando. ~~Por lo tanto, las mujeres que toman donepezilo no deben lactar.~~

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

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

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

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

~~No relevante para este producto.~~

Datos Post-comercialización

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

Muy común 1/10.

Común 1/100 a <1/10.

Poco común 1/1.000 a <1/100.

Raro 1/10.000 a <1/1.000.

Muy raro <1/10.000.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEPOKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

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

Infecciones e infestaciones

Comunes: resfriado común.

Trastornos de metabolismo y nutrición

Comunes: ~~anorexia~~ disminución del apetito.

Trastornos psiquiátricos

Comunes: alucinaciones, agitación, comportamiento agresivo, sueños anormales, pesadillas

~~Los reportes de alucinaciones, agitación y comportamiento agresivo se han~~ (resueltos reduciendo la dosis o suspendiendo el tratamiento).

Trastornos de sistema nervioso

Muy comunes: cefalea.

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

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

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

Trastornos cardiacos

Poco comunes: bradicardia.

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

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: diarrea, náusea.

Comunes: vómito, malestar abdominal.

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

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Comunes: rash ~~y~~, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo

Comunes: calambres musculares.

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

Trastornos renales y urinarios

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEPOKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

Comunes: incontinencia urinaria.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: fatiga, dolor.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos

Comunes: accidente.

SOBREDOSIS

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

SÍNTOMAS Y SIGNOS

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

TRATAMIENTO

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEPOKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

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

Fármacos anti-demencia; anticolinesterasa.

Código ATC

N06DA02

Mecanismo de Acción

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

Efectos farmacodinámicos

Clorhidrato de donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la principal colinesterasa del cerebro. *In vitro*, el clorhidrato de donepezilo clorhidrato es un inhibidor 1000 veces más potente de esta enzima ~~4000 veces más potente~~ que de la butirilcolinesterasa, una enzima que está presente principalmente fuera del sistema nervioso central.

FARMACOCINÉTICA**Absorción**

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente 3 a 4 horas después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área ~~por debajo de~~ la curva aumentan de manera proporcional a la dosis. La vida media de disposición

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEPOKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

terminal es de aproximadamente 70 horas, por lo tanto, la administración de múltiples dosis diarias resulta en una aproximación gradual al estado estable. El estado estable aproximado se alcanza 3 semanas después de iniciar el tratamiento. Una vez que se logra la concentración estable, las concentraciones de clorhidrato de donepezilo y su actividad farmacodinámica muestran poca variabilidad en el curso del día. Los alimentos no afectaron la absorción de clorhidrato de donepezilo.

Distribución

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

Metabolismo y Eliminación

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEPOKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES**Insuficiencia hepática**

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

Estudios Clínicos

No relevante para este producto.

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEPOKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

LISTA DE EXCIPIENTES

~~Lactosa monohidrato.~~

~~Almidón pregelatinizado (Starch 1500).~~

~~Hidroxipropilcelulosa.~~

~~Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.~~

~~Celulosa microcristalina.~~

~~Estearato de magnesio.~~ **Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

Colorantes:

Nepokare comprimido recubierto de 5 mg: ~~Opadry Blanco OY-58900.~~ **Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

Nepokare comprimido recubierto de 10 mg: ~~Opadry Amarillo OY-52945.~~ **Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

Vida de Anaquel

La fecha de caducidad se indica en el envase.

Almacenamiento

Almacenar a temperatura ambiente (no mayor a 30°C). **Según lo aprobado en el registro sanitario.**

Incompatibilidades

No existen datos relevantes disponibles.

Uso y Manejo

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

No están disponibles todas las presentaciones en todos los países.

Número de Versión: 0402.

Fecha de Versión: ~~22-Diciembre-2009~~ 07 Diciembre 2011.

ETEX FARMACÉUTICA Ltda.

