

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donepezilo Almus 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene hidrocloreuro de donepezilo monohidrato equivalente a 5 mg de hidrocloreuro de donepezilo.

#### Excipientes con efecto conocido:

Donepezilo Almus 5 mg comprimidos recubiertos con película contiene 92,5 mg de lactosa (como lactosa monohidrato) .

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Donepezilo Almus 5 mg comprimidos recubiertos con película, son redondos y biconvexos, de color blanco, grabados con “DZ 5” en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### **Adultos/Ancianos:**

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administrados en una sola dosis al día). Donepezilo Almus se debe administrar por vía oral, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. En caso de trastornos del sueño, incluidos sueños anormales, pesadillas o insomnio (ver sección 4.8), se puede considerar la ingesta de Donepezilo Almus por la mañana. 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 de equilibrio de hidrocloreuro de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de donepezilo puede incrementarse 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 tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo a las directrices aceptadas (ej. DSM IV, ICD 10). El tratamiento con donepezilo solo debe iniciarse si hay un cuidador disponible, el cual controlará 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.

#### *Insuficiencia renal y hepática*

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

Se debe llevar a cabo el escalado de la dosis de acuerdo a la tolerabilidad individual debido a un posible aumento en la exposición en la insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 5.2). No existen datos de pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### *Niños y adolescentes*

No se recomienda el uso de donepezilo en niños ni en adolescentes.

### **4.3. Contraindicaciones**

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

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No se ha investigado el uso de 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:* 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 (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 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 (hipocalcemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

*Trastornos 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.

*Trastornos 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 (NMS):*

- El síndrome neuroléptico maligno es una afección potencialmente mortal y se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles elevados de creatinfosfoquinasa sérica; signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda;

- El síndrome neuroléptico maligno se ha descrito muy raramente vez en asociación con donepezilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos concomitantemente;

- Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos del síndrome neuroléptico maligno, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales del NMS, el tratamiento debe suspenderse.

*Trastornos pulmonares:* Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

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

*Insuficiencia hepática grave:* No existen datos de pacientes con insuficiencia hepática grave.

*Intolerancia a la lactosa:* 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.

### ***Mortalidad en Ensayos Clínicos de Demencia Vascul***

Se llevaron a cabo 3 ensayos clínicos de 6 meses de duración que estudiaban a individuos que cumplían los criterios NINDS-AIREN sobre una probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIREN están diseñados para identificar a los pacientes cuya demencia parece ser debida solamente a causas vasculares y para excluir a los pacientes con enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron de 2/198 (1,0%) para el hidrocloreuro de donepezilo de 5 mg, 5/206 (2,4%) en el hidrocloreuro de donepezilo de 10 mg y 7/199 (3,5%) en el placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron de 4/208 (1,9%) en el hidrocloreuro de donepezilo de 5 mg, de 3/215 (1,4%) en el hidrocloreuro de donepezilo de 10 mg y de 1/193 (0,5%) en el placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron de 11/648 (1,7%) en el hidrocloreuro de donepezilo 5 mg y de 0/326 (0%) en el placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo del hidrocloreuro de donepezilo

(1,7%) fue numéricamente más alta que en el grupo placebo (1,1%), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que tomaban tanto hidrocloreto de donepezilo como placebo parecen ser debidas a varias causas relacionadas con lo vascular, lo que podría esperarse en esta población de pacientes de edad avanzada con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares graves no mortales y mortales, no mostró diferencia en la tasa de acontecimientos en el grupo del hidrocloreto de donepezilo respecto al de placebo.

En estudios reunidos sobre la demencia de Alzheimer (n=4146), y cuando estos estudios de la demencia de Alzheimer se unieron con otros estudios de demencia incluyendo los estudios de demencia vascular (total n=6888), la tasa de mortalidad en los grupos placebo superaba numéricamente a la de los grupos del hidrocloreto de donepezilo.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Hidrocloreto de donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina o digoxina en humanos. La administración concomitante con 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 donepezilo. Los estudios de interacción de fármacos llevados a cabo *in vitro* muestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de la CYP3A4 y de la 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de donepezilo. Por lo tanto, estos y otros inhibidores de la CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de la CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de donepezilo en un 30% aproximadamente. Los inductores enzimáticos, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles 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. Hidrocloreto de donepezilo potencialmente puede interferir con fármacos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o fármacos beta bloqueantes que tienen efectos sobre la conducción 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, sertindol, pimozida, ziprasidona).

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

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

*Embarazo:* No existen datos suficientes sobre la utilización de donepezilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado efecto teratogénico pero han mostrado toxicidad peri y post natal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Donepezilo Almus no debe utilizarse durante el embarazo (ver la sección 4.3).

*Lactancia:* Donepezilo se excreta en la leche de ratas. Se desconoce si hidrocloreto de donepezilo se elimina en la leche materna humana y no hay estudios en mujeres en período de lactancia.

Por tanto, las mujeres que estén tomando donepezilo no deben proporcionar lactancia natural.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Donepezilo Almus tiene poca o moderada influencia en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

La demencia puede causar deterioro de la capacidad para conducir o comprometer la capacidad de utilizar máquinas. Además, donepezilo puede inducir fatiga, mareos y calambres musculares, principalmente al inicio o al incrementar la dosis. La capacidad de los pacientes tratados con donepezilo para conducir u operar con maquinaria compleja debe ser evaluada de forma rutinaria por el médico que les esté tratando.

#### 4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas notificadas con una frecuencia mayor que como casos aislados se enumeran más abajo, por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)..

<i>Clasificación según órgano sistema</i>	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Muy raras</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Resfriado común				
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Anorexia				
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Alucinaciones* * Agitación** Conducta agresiva**				Libido aumentada, hipersexualidad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Síncope* Mareo Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno (NMS)	Pleurotótonos (síndrome de Pisa)
<i>Trastornos cardiacos</i>			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular y aurículoventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
<i>Trastornos</i>	Diarrea	Vómitos	Hemorragia			

<i>gastrointestinales</i>	Náusea	Malestar abdominal	gastrointestinal y úlcera gástrica y duodenal			
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Alteración hepática incluida hepatitis***		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción Prurito				
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y trastornos óseos</i>		Calambres musculares			Rabdomiólisis****	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Incontinencia urinaria				
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Cefalea	Fatiga Dolor				
<i>Exploraciones complementarias</i>			Pequeño aumento en la concentración sérica de creatinín cinasa muscular			
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Accidentes, incluidas caídas				

\*En los pacientes investigados por síncope o convulsiones debe considerarse la posibilidad de bloqueo cardíaco o de largas pausas sinusales (ver sección 4.4).

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

\*\*\*En casos de alteración hepática inexplicada, debe considerarse la retirada de donepezilo.

\*\*\*\*Se ha notificado la aparición de rabdomiólisis con independencia del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha relación temporal con el inicio del tratamiento con donepezilo o el aumento de la dosis.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

#### **4.9. Sobredosis**

La mediana estimada de la dosis letal de hidrocóloruro de donepezilo, tras la administración de una dosis oral única a ratones y a ratas es de 45 y de 32 mg/kg, respectivamente, o aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg al 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 intensas, vómitos, salivación, sudores, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que se observe una debilidad muscular en aumento, que podría conducir a la muerte si los músculos respiratorios están involucrados.

Como en cualquier caso de sobredosis, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como antídotos en la sobredosificación con donepezilo. Se recomienda administrar una inyección intravenosa de sulfato de atropina de forma titulada: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg i.v., con dosis posteriores basadas en la respuesta clínica.

Se han comunicado respuestas atípicas en la tensión arterial y en la frecuencia cardiaca con otros colinomiméticos cuando son coadministrados con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato. Se desconoce si hidrocloreto de donepezilo y/o sus metabolitos pueden ser eliminados por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal, o hemofiltración).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos contra demencia; anticolinesterasas, Código ATC: N06DA02

Hidrocloreto de donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. Hidrocloreto de donepezilo *in vitro* es un inhibidor de esta enzima más de 1.000 veces más potente que de la butirilcolinesterasa, una enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central.

En pacientes con demencia de Alzheimer que participaron en los ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5 mg o 10 mg de donepezilo produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado de equilibrio (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 el hidrocloreto de donepezilo está relacionada con los cambios en la ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos seleccionados de la cognición. El potencial del hidrocloreto de donepezilo para alterar el curso de la neuropatología subyacente no ha sido estudiado. Por tanto no se puede considerar que donepezilo tenga algún 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 el ensayo clínico de 6 meses, al finalizar el tratamiento con donepezilo se realizó un análisis utilizando una combinación de tres criterios de eficacia: el ADAS-cog (una medida de la función cognitiva), la impresión clínica de cambio evaluada por un médico con la opinión del cuidador (una medida de la función global) y la subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia (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

No deterioro en la subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia.

	% Respuesta	
	Población por Intención de tratar n=365	Población evaluable n=352
Grupo Placebo	10%	10%
Grupo de Donepezilo 5 mg	18% *	18% *
Grupo de 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 de 3 a 4 horas tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con la dosis. La semivida de la fase terminal de disposición es aproximadamente de 70 horas, por lo tanto, la administración de dosis únicas diarias múltiples da lugar a una aproximación gradual al estado de equilibrio. La aproximación al estado de equilibrio se alcanza dentro de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento.

Una vez en el estado de equilibrio, las concentraciones plasmáticas de hidrocóloro de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día.

El alimento no afectó la absorción de hidrocóloro de donepezilo.

### *Distribución*

Aproximadamente el 95% de hidrocóloro 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 hidrocóloro 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 de la administración de una dosis única de 5 mg de hidrocóloro de donepezilo <sup>14</sup>C-radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que hidrocóloro de donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

### *Biotransformación/ Eliminación*

Hidrocóloro de donepezilo se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 hasta múltiples metabolitos, no todos ellos identificados. Tras la administración de una dosis única de 5 mg de hidrocóloro de donepezilo <sup>14</sup>C-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidrocóloro de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidrocóloro 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 eliminación 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 donepezilo descienden con una semivida 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 donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios ancianos sanos o en pacientes con Alzheimer o pacientes con 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 leve a moderada tienen incrementadas las concentraciones de donepezilo en el estado de equilibrio; AUC media alrededor de 48% y  $C_{max}$  media alrededor del 39% (ver sección 4.2).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Numerosos ensayos en animales de experimentación han demostrado que este compuesto causa pocos efectos aparte de los efectos farmacológicos previstos, consistentes con su acción colinomimética (ver sección 4.9). 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 más de 3.000 veces las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio. 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 hubo evidencia de potencial oncogénico.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

*Núcleo del comprimido:*

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Celulosa microcristalina

Estearato magnésico

*Recubrimiento del comprimido:*

Alcohol polivinílico

Macrogol 3350

Talco

Dióxido de titanio E 171

## **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister PVC/Aluminio

*Tamaños de envase:* 14, 20, 28, 50, 56 y 60 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Almus Farmacéutica, S.A.U.  
Marie Curie, 54  
08840 Viladecans (Barcelona), España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

71570

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

Fecha de la primera autorización: 23/10/2009

Fecha de la renovación de la autorización: 16/09/2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

11/2022