

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donepezilo Flas Tillomed 5 mg comprimidos bucodispersables EFG
Donepezilo Flas Tillomed 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Donepezilo Flas Tillomed 5 mg comprimidos bucodispersables contiene 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo.

Excipientes: Cada comprimido contiene 5,00 mg de aspartamo (E951), 131,25 mg de lactosa monohidrato (desecada).

Cada comprimido de Donepezilo Flas Tillomed 10 mg comprimidos bucodispersables contiene 10 mg de hidroclicloruro de donepezilo.

Excipientes: Cada comprimido contiene 10,00 mg de aspartamo (E951), 262,5 mg de lactosa monohidrato (desecada).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Los comprimidos bucodispersables de Donepezilo Flas Tillomed 5 mg son de color blanco a blanquecino, redondeados, lisos y con bordes biselados, grabados en una cara con un “5”; la otra cara es plana.

Los comprimidos bucodispersables de Donepezilo Flas Tillomed 10 mg son de color blanco a blanquecino, redondeados, lisos y con bordes biselados, grabados en una cara con un “10”; la otra cara es plana.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Donepezilo Flas Tillomed comprimidos bucodispersables está indicado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos/Pacientes de edad avanzada:

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administrados en una sola dosis al día). La dosis de 5 mg/día se debe mantener durante al menos un mes, con el fin de permitir evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y para permitir que se alcancen las concentraciones del estado estable de hidroclicloruro de donepezilo. Después de la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de Donepezilo Flas Tillomed comprimidos bucodispersables puede incrementarse hasta 10 mg (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 especializado en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico debe realizarse de acuerdo a la guías clasificación aceptada de enfermedades (tales como DSM IV, ICD 10). El tratamiento con donepezilo sólo debe iniciarse si se

dispone de un cuidador que vigilará periódicamente la ingesta del medicamento por parte del 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 posología similar en pacientes con insuficiencia renal, ya que el aclaramiento de hidrocloreuro de donepezilo no se ve afectado por esta condición.

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

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de Donepezilo Flas Tillomed comprimidos bucodispersables en niños.

Para dosis no alcanzables/factibles con esta concentración, están disponibles otras concentraciones de este medicamento.

Forma de administración

Donepezilo Flas Tillomed comprimidos bucodispersables se debe administrar por vía oral, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. El comprimido debe situarse en la lengua y dejar que se disuelva antes de ingerirlo con o sin agua, conforme prefiera el paciente.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, derivados piperidina 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 enfermedad 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 (p.ej., bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome del seno enfermo” o con otros trastornos 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 de pausas sinusales prolongadas.

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 monitorizados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los ensayos clínicos con donepezilo no demostraron un incremento, con relación al placebo, en la incidencia de úlceras pépticas o de hemorragias gastrointestinales.

Trastornos genitourinarios: 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.

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 concomitante de donepezilo con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Insuficiencia hepática grave: no existen datos respecto a los pacientes que sufren un daño hepático grave.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): Se ha notificado que el SNM, una condición potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina-cinasa, ocurre muy rara vez en asociación con donepezilo, particularmente en pacientes en tratamiento concomitante con antipsicóticos. Otros síntomas adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM el tratamiento debe interrumpirse.

Mortalidad en los Ensayos Clínicos sobre Demencia Vascular

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 hidrocloreuro de donepezilo 5 mg, 5/206 (2,4%) con hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de donepezilo 5 mg, 3/215 (1,4%) con hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de donepezilo 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de donepezilo o placebo parecen ser el resultado de varias causas vasculares relacionadas que se podrían esperar en esta población anciana 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 hidrocloreuro de donepezilo con relación a placebo.

En los ensayos agrupados para la enfermedad de Alzheimer (n=4.146), y cuando estos ensayos de la enfermedad de Alzheimer se agruparon con otros ensayos 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 hidrocloreuro de donepezilo.

Donepezilo Flas Tillomed contiene aspartamo

Este medicamento contiene 5 mg de aspartamo en cada comprimido de Donepezilo Flas Tillomed 5 mg comprimidos bucodispersables

Este medicamento contiene 10 mg de aspartamo en cada comprimido de Donepezilo Flas Tillomed 10 mg comprimidos bucodispersables

El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

Donepezilo Flas Tillomed contiene 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.

Donepezilo Flas Tillomed contiene sodio

Este medicamento contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido ; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hidrocloruro de donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina, digoxina en humanos. La administración concomitante de digoxina y cimetidina no afecta al metabolismo de hidrocloruro 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 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 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 de enzimas, 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. Hidrocloruro 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 cardíaca.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No existen datos suficientes sobre el uso de donepezilo en mujeres embarazadas.

Estudios en animales no han mostrado efecto teratogénico pero han mostrado toxicidad peri y postnatal (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido. No deber utilizarse Donepezilo Flas Tillomed durante el embarazo excepto que sea claramente necesario.

Lactancia:

Donepezilo se excreta en la leche de ratas. No se sabe si hidrocloruro de donepezilo se elimina en la leche materna humana y no se han hecho estudios en mujeres en período de lactancia. Por tanto, las mujeres que estén tomando donepezilo no deben proporcionar lactancia natural.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Donepezilo Flas Tillomed sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

La demencia puede causar deterioro de la capacidad del paciente para conducir o para utilizar maquinaria. 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.

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 $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Clase de sistema de órganos	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 ($< 1/10.000$)
Infecciones e infestaciones		Resfriado común			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia			
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones ** Agitación** Conducta agresiva**			
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareos Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno
Trastornos Cardiacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular. Bloqueo auriculoventricular	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Nauseas	Vómitos Molestias abdominales	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástrica y duodenal		
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática, que incluye 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	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor			

lugar de administración					
Exploraciones complementarias			Pequeño incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular		
Lesiones e intoxicaciones		Accidente			

*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 del hidrocloreto de donepezilo.

****Se ha notificado la aparición de rabdomiólisis con independencia del síndrome neurotóxico maligno y en estrecha reacción 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](https://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 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 10 mg/día. Se observaron en animales signos de estimulación colinérgica relacionada con las dosis, que incluyeron reducción de los movimientos espontáneos, posición en decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, insuficiencia respiratoria, salivación, miosis, fasciculación e hipotermia en la superficie corporal.

La sobredosificación con inhibidores de la colinesterasa puede dar lugar a crisis colinérgicas, caracterizadas por náuseas violentas, vómitos, salivación, sudores, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que se observe un incremento de la debilidad muscular, que podría conducir a la muerte si los músculos respiratorios están involucrados.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos contra la demencia: anticolinesterasa
Código ATC: N06DA02

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 de esta enzima 1.000 veces más potente que de la butirilcolinesterasa, una enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central.

Enfermedad de Alzheimer

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 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 hidrocloruro de donepezilo está relacionada con los cambios en la ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos selectivos de la cognición. El potencial de hidrocloruro de donepezilo 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 hidrocloruro de donepezilo utilizando una combinación de tres criterios de eficacia: la subescala cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog) (una medida del desarrollo cognitivo), 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 subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia.

	% Respuesta	
	Intención de tratamiento	Evaluable
Grupo tratado con:	Población n=365	Población n=362
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

Hidrocloruro de 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 estable. 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 hidrocloruro de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día.

La toma de alimentos no afectó a la absorción de hidrocloruro de donepezilo.

Distribución

Aproximadamente el 95% de hidrocloruro 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 hidrocloruro 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 hidrocloruro de donepezilo radiomarcado con ¹⁴C, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que hidrocloruro de donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

Biotransformación

Hidrocloruro de donepezilo 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 hidrocloruro de donepezilo radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidrocloruro de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidrocloruro 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 hidrocloruro de donepezilo y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

Las concentraciones plasmáticas de hidrocloruro 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 hidrocloruro de donepezilo. La farmacocinética de hidrocloruro de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios ancianos sanos o en pacientes con Alzheimer. Sin embargo los niveles plasmáticos medios de los pacientes concuerdan estrechamente con los de los voluntarios sanos jóvenes.

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se incrementó las concentraciones del estado estable de donepezilo; AUC media fue 48% y C_{max} media fue 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). Hidrocloruro de donepezilo no es mutagénico en ensayos de mutación de células de

mamíferos o bacterianas. Se observaron algunos efectos clastogénicos *in vitro* a concentraciones claramente tóxicas para las células y a más de 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.

Hidrocloruro de donepezilo 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

Polacrilin potasio
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato (desecada)
Citrato monosódico anhidro
Aspartamo (E951)
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Acido clorhídrico para ajuste del pH

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Donepezilo Flas Tillomed 5 mg comprimidos bucodispersables EFG: 3 años.
Donepezilo Flas Tillomed 10 mg comprimidos bucodispersables EFG: 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de 5 mg se presentan en envase con blísteres formados por PVC/Aclar/Aluminio y Aluminio/Aluminio. Cada envase contiene 28 comprimidos bucodispersables.

Los comprimidos de 10 mg se presentan en envase con blísteres formados por PVC/Aclar/Aluminio y Aluminio/Aluminio. Cada envase contiene 28 comprimidos bucodispersables.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Tillomed Spain S.L.U.

C/ Cardenal Marcelo Spínola 8, planta 1ª, puerta F
28016 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Donepezilo Flas Tillomed 5 mg comprimidos bucodispersables EFG: 74.493
Donepezilo Flas Tillomed 10 mg comprimidos bucodispersables EFG: 74.494

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

Mayo de 2010/ Enero 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021