

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DONEBRAIN 5 mg comprimidos bucodispersables EFG  
DONEBRAIN 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido bucodispersable de DONEBRAIN 5 mg contiene 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo equivalente a 4,56 mg de donepezilo base libre.

Cada comprimido bucodispersable de DONEBRAIN 10 mg contiene 10 mg de hidroclicloruro de donepezilo equivalente a 9,12 mg de donepezilo base libre.

Cada comprimido bucodispersable contiene 5,0 mg de aspartamo para la dosis de 5 mg que aportan 2,8 mg de fenilalanina y 10 mg de aspartamo para la dosis de 10 mg que aportan 5,6 mg de fenilalanina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos bucodispersables.

- Los comprimidos bucodispersables de DONEBRAIN 5 mg son de color blanco o blanquecino, planos con los bordes redondeados y grabados con un “5” en una cara y liso en la otra cara.
- Los comprimidos bucodispersables de DONEBRAIN 10 mg: son de color blanco o blanquecino, planos con los bordes redondeados y grabados con un “10” en una cara y liso en la otra cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

DONEBRAIN comprimidos bucodispersables está indicado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave. En el apartado 4.4 se incluyen advertencias y precauciones especiales de empleo en esta indicación.

.

#### 4.2. Posología y forma de administración

**Adultos/Edad avanzada:** El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administrados en una sola dosis al día). DONEBRAIN 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. 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.

Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de DONEBRAIN 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.

Tras la interrupción del tratamiento se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos de DONEBRAIN comprimidos bucodispersables. No hay evidencia de un efecto rebote tras una interrupción brusca del tratamiento.

***Insuficiencia renal y hepática:***

Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia hepática de intensidad leve a moderada o con insuficiencia renal.

***Población pediátrica***

DONEBRAIN comprimidos bucodispersables no está recomendado para uso en niños.

### **4.3. Contraindicaciones**

DONEBRAIN comprimidos bucodispersables está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a hidrocloreto de donepezilo, a derivados de piperidina, o a cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación.

DONEBRAIN comprimidos bucodispersables está contraindicado durante el embarazo.

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

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 (p.ej.: DSM IV, ICD 10). El tratamiento con Donepezilo solamente debe iniciarse si hay un cuidador disponible para que controle 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto de donepezilo.

No se ha investigado el uso de DONEBRAIN comprimidos bucodispersables 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:***

DONEBRAIN comprimidos bucodispersables, como inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

***Procesos cardiovasculares:***

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). El potencial para esta acción puede ser articularmente 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 y pausas sinusales prolongadas.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes después de la comercialización (ver secciones 4.5 y 4.8). Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente o que tengan antecedentes familiares de esta afección, en pacientes tratados con medicamentos que afectan al intervalo QTc o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente

(p. ej., insuficiencia cardiaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

#### **Procesos 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 DONEBRAIN comprimidos bucodispersables 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 DONEBRAIN comprimidos bucodispersables, los colinomiméticos pueden causar la obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

#### **Procesos 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.

#### **Procesos 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 DONEBRAIN comprimidos bucodispersables concomitantemente con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

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

*Daño hepático grave:* No existen datos respecto a los pacientes que sufren un daño hepático grave

#### **Mortalidad en los Ensayos Clínicos sobre Demencia Vascolar:**

Se realizaron tres ensayos clínicos de 6 meses de duración para evaluar individuos que cumplieron los criterios NINDS-AIREN de probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIREN se han diseñado para identificar a los pacientes cuya demencia parece ser debida únicamente a causas vasculares y para excluir a los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron 2/198 (1,0%) con 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 estudios combinados para la enfermedad de Alzheimer (n=4146), y cuando estos estudios fueron combinados con los de demencia, que incluyeron los estudios de demencia vascular (total n=6888), la tasa de mortalidad en los grupos de placebo superó numéricamente a la tasa en los grupos de hidrocloreuro de donepezilo.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina. Cada comprimido bucodispersable contiene 5,0 mg de aspartamo para la dosis de 5 mg que aportan 2,8 mg de fenilalanina y 10 mg de aspartamo para la dosis de 10 mg que aportan 5,6 mg de fenilalanina.

#### **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, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa, sertralina o ketoconazol en humanos. La administración concomitante de digoxina, cimetidina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa o sertralina 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 hidrocloruro de donepezilo.

Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo in vitro demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de la CYP3A4 y de la 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de Hidrocloruro de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de la CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de la CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de hidrocloruro de donepezilo en un 30% aproximadamente. Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de hidrocloruro 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.

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

Estudios teratológicos llevados a cabo en ratas preñadas tratadas con dosis de hasta aproximadamente 80 veces la dosis humana y en conejas preñadas tratadas con dosis de hasta aproximadamente 50 veces la dosis humana no demostraron ninguna evidencia de potencial teratogénico. Sin embargo, en un estudio en ratas preñadas a las que se les administró aproximadamente 50 veces la dosis en humanos desde el día 17 de la gestación hasta el día 20 postparto, hubo un ligero incremento de los nacidos muertos y un leve

descenso de la supervivencia de las crías en el día 4 postparto. No se observó ningún efecto en la siguiente dosis más baja ensayada de aproximadamente 15 veces la dosis en humanos. . El riesgo potencial para humanos es desconocido. DONEBRAIN comprimidos bucodispersables no debe usarse en el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si hidrocloreto 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 hidrocloreto de donepezilo no deben proporcionar lactancia natural.

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

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar máquinas. Además, Donebrain puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. La influencia de Donebrain sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

### **4.8. Reacciones adversas**

Los acontecimientos adversos más frecuentes son: diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

A continuación se relacionan las reacciones adversas que se han notificado en más de un solo caso aislado ordenadas por sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

Clase de sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy rara	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias			Pequeño incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular			
Trastornos cardíacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular Bloqueo auriculoventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsades de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareos Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Vómitos Molestias abdominales	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástrica y duodenal			
Trastornos		Incontinencia				

Trastornos renales y urinarios		urinaria				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito				
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conjuntivo		Calambres musculares			Rabdomiólisis****	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia				
Infecciones e manifestaciones		Resfriado común				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Accidentes, incluidas caídas				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor				
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática que incluye hepatitis***		
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones** Agitación** Conducta agresiva**				

\* En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debería considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas

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

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

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

#### 4.9. Sobredosis

La mediana estimada de la dosis letal de hidrocloreuro de donepezilo, tras la administración de una dosis única oral a ratones y a ratas es de 45 y de 32 mg/kg, respectivamente, es decir, aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10mg/día. 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 la sobredosificación con DONEBRAIN comprimidos bucodispersables. 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 colinómiméticos cuando son coadministrados con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato.

No se sabe 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: Fármacos Antidemencia (Anticolinesterasa); código ATC: N06DA02

Hidrocloreto de donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. Hidrocloreto de donepezilo es in vitro un inhibidor más de 1000 veces más potente de esta enzima 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 5mg y 10mg de Donepezilo produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado estable (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 hidrocloreto de donepezilo está relacionada con los cambios en la ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos selectivos de la cognición. El potencial de hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 de la función cognitiva), la impresión clínica global de cambio evaluada por un médico con la opinión del cuidador (CIBIC-plus) (una medida de la función global) y la subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia (CDR-ADL) (una medida de la capacidad en las relaciones sociales, en el hogar, en los hobbies y en el aseo personal).

Se consideró que respondieron al tratamiento los pacientes que cumplieron los criterios expuestos a continuación:

Respuesta = Mejoría en la ADAS-cog de al menos 4 puntos

No deterioro en la CIBIC-plus

No deterioro en la CDR-ADL

Grupo tratado con:	% Respuesta	
	Población por Intención de tratamiento n=365	Población evaluable n=352
placebo	10%	10%
DONEPEZILO 5 mg comprimidos bucodispersables	18%**	18%**
DONEPEZILO 10 mg comprimidos bucodispersables	21%**	22%***

\*\*p<0,05

\*\*\*p<0,01

DONEPEZILO comprimidos bucodispersables 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 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 en el estado estable, las concentraciones plasmáticas de hidrocóloruro de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día.

El alimento no afectó la absorción de hidrocóloruro de donepezilo.

### Distribución

Aproximadamente el 95% de hidrocóloruro de donepezilo está unido a las proteínas plasmáticas humanas. No se conoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-Odesmetildonepezilo. La distribución de hidrocóloruro 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 5mg de hidrocóloruro de donepezilo-<sup>14</sup>C-radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que hidrocóloruro de donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

### Metabolismo o Biotransformación

Hidrocóloruro 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 5mg de hidrocóloruro de donepezilo-<sup>14</sup>C-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidrocóloruro de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidrocóloruro 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 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 hidrocloreto 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 de hidrocloreto de donepezilo. La farmacocinética de hidrocloreto 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.

### **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). Hidrocloreto 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 3000 veces las concentraciones plasmáticas en el estado estable. 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. Hidrocloreto 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).

### Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Polacrilin potásico  
Celulosa microcristalina  
Lactosa monohidrato (Spray Dried)  
Citrato monosódico anhidro  
Crocarmelosa sódica  
Aspartamo (E-951)  
Estearato de magnesio  
Acido clorhídrico  
Agua purificada

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **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**

Los comprimidos de 5 mg se presentan en blísteres transparentes de PVC/PCTFE (Aclar)/ aluminio y Aluminio/Aluminio, conteniendo 28, 56 y 120 (envase clínico) comprimidos.

Los comprimidos de 10 mg se presentan en blísteres transparentes de PVC/PCTFE (Aclar)/ aluminio y Aluminio/Aluminio, conteniendo 28, 56 y 120 (envase clínico) comprimidos.

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

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

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

FARMALIDER, S.A  
C/ Aragoneses, 15  
28108 Alcobendas  
Madrid

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

DONEBRAIN 5 mg comprimidos bucodispersables: 75.260  
DONEBRAIN 10 mg comprimidos bucodispersables: 75.264

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

Enero 2012

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

Febrero 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.