

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donepezilo Flas Kern Pharma 5 mg comprimidos bucodispersables EFG  
Donepezilo Flas Kern Pharma 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable de Donepezilo Flas Kern Pharma contiene:

	<u>Donepezilo Flas Kern Pharma 5 mg comprimidos</u>	<u>Donepezilo Flas Kern Pharma 10 mg comprimidos</u>
Hydrochloride of donepezil	5 mg (equivalent to 4,56 mg of donepezil)	10 mg (equivalent to 9,12 mg of donepezil)

#### Excipients with known effect:

Manitol:

Cada comprimido de Donepezilo Flas Kern Pharma 5 mg contiene 268 mg de manitol.  
Cada comprimido de Donepezilo Flas Kern Pharma 10 mg contiene 357,50 mg de manitol.

Aspartame:

Cada comprimido de Donepezilo Flas Kern Pharma 5 mg contiene 0,55 mg de aspartame.  
Cada comprimido de Donepezilo Flas Kern Pharma 10 mg contiene 0,55 mg de aspartame.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos bucodispersables.

Donepezilo Flas Kern Pharma 5 mg son comprimidos redondos, de color blanco con ranura en una de las caras y el anagrama K en la otra. La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Donepezilo Flas Kern Pharma 10 mg son comprimidos redondos, de color amarillo con ranura en una de las caras y con el anagrama K en la otra. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Donepezilo Flas 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/Ancianos:*

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administrados en una sola dosis al día). Donepezilo Flas Kern Pharma 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 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 hidrocloreuro de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de Donepezilo Flas Kern Pharma, 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 Donepezilo. 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.

#### *Niños:*

No se recomienda el uso de Donepezilo Flas en niños.

### **4.3. Contraindicaciones**

Donepezilo Flas está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a hidrocloreuro de donepezilo, a derivados de la piperidina, o a cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación. Donepezilo Flas comprimidos está contraindicado en 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 Donepezilo debe ser revaluado 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. 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.

*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 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 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 cardíaca 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 Donepezilo Flas 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 Flas, los colinomiméticos pueden causar la obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

*Procesos 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 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 Flas 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 vascolar (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 donepezilo hidrocloreuro 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 vascolar (total n=6888), la tasa

de mortalidad en los grupos de placebo superó numéricamente a la tasa en los grupos de hidrocloreto de donepezilo.

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

#### **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, 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 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 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 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 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. Hidrocloreto de donepezilo potencialmente puede interferir con fármacos que presentan 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:*

No existen datos adecuados del uso de donepezilo en mujeres embarazadas.

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 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 del postparto, hubo un ligero incremento de los nacidos muertos y un leve descenso de la supervivencia de las crías en día 4 postparto. No se observó ningún efecto en la siguiente dosis más baja ensayada de aproximadamente 15 veces la dosis en humanos. Donepezilo 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 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, Donepezilo puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. La influencia de Donepezilo 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.

Clase de sistema de órganos	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias			Pequeño incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular			
Trastornos cardíacos			Bradycardia	Bloqueo sinoauricular Bloqueo auriculoventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* <sup>1</sup> Mareos Insomnio	Convulsiones* <sup>1</sup>	Síntomas extrapiramidales		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Vómitos Molestias abdominales	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástrica y duodenal			
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres musculares			Rabdomiólisis <sup>4</sup>	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia				
Infecciones e		Resfriado común				

infestaciones						
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*** <sup>3</sup>		
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones** <sup>2</sup> Agitación** <sup>2</sup> Conducta agresiva** <sup>2</sup>				

\*<sup>1</sup> En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debería considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas.

\*\*<sup>2</sup> Los casos de alucinaciones, agitación y conducta agresiva se han resuelto al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

\*\*\*<sup>3</sup> En casos de disfunción hepática de origen desconocido, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

<sup>4</sup> 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 estudiada de la dosis letal de hidroclicloruro 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 10 mg/día. Se observaron en animales signos de estimulación colinérgica relacionadas con las dosis, que incluyeron reducción de los movimientos espontáneos, posición de 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 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 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 antidecencia; 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 enfermedad de Alzheimer que participaron en los ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5 mg y 10 mg de Donepezilo Kern Pharma comprimidos, 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 relacionado 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, se realizó un análisis a la conclusión de seis meses de 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 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 Flac 5 mg	18% **	18% **



---

Donepezilo Flas 10 mg	21%**	22%***
-----------------------	-------	--------

---

\*\*p<0,05  
\*\*\*p<0,01

Donepezilo Flas 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 hidroclicloruro de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día.

El alimento no afectó la absorción de hidroclicloruro de donepezilo.

### *Distribución*

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

### *Metabolismo/Excreción*

Hidroclicloruro 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 hidroclicloruro de donepezilo <sup>14</sup>C-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidroclicloruro de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11%-único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidroclicloruro de donepezilo), como Donepezil-cis-N-óxido (9%), como 5-O-desmetil donepezilo (7%) y como el conjugado lucurónico 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 hidroclicloruro de donepezilo y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

Las concentraciones plasmáticas 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 hidroclicloruro de donepezilo. La farmacocinética 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). 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 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 vitro. 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 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**

Manitol (E-421)  
Celulosa microcristalina (E-460i)  
Goma guar (E-412)  
Crospovidona  
Aspartamo (E-951)  
Estearato de magnesio

Donepezilo Flas Kern Pharma 10 mg comprimidos:  
Óxido de hierro amarillo (E172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

60 meses.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Donepezilo Flas Kern Pharma 5 mg comprimidos se presenta en blisters aluminio/aluminio.  
Envase normal: 28 comprimidos

Donepezilo Flas Kern Pharma 10 mg comprimidos se presenta en blisters aluminio/aluminio.  
Envase normal: 28 comprimidos

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

Ninguna en especial.

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

Kern Pharma, S.L.  
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II  
08228 Terrassa - Barcelona  
España

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

Donepezilo Flas Kern Pharma 5 mg comprimidos bucodispersables, nº reg. 75.895  
Donepezilo Flas Kern Pharma 10 mg comprimidos bucodispersables, nº reg. 75.891

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

Mayo 2012

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

Noviembre 2021