

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donepezilo Mabo 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Donepezilo Mabo 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de 5 mg contiene 5 mg de hidrocloreuro de donepezilo, equivalente a 4,56 mg de donepezilo.

Cada comprimido de 10 mg contiene 10 mg de hidrocloreuro de donepezilo, equivalente a 9,12 mg de donepezilo.

Excipiente: Cada comprimido recubierto con película contiene 86,1 mg y 172,1 mg de lactosa anhidra respectivamente.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Donepezilo Mabo 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimidos recubiertos con película, blancos y redondos, con un diámetro de 7,12 mm y un grosor de 3,25 mm.

Donepezilo Mabo 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimidos recubiertos con película, amarillos claros, redondos, con un diámetro de 9,11 mm y un grosor de 4,03 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Donepezilo Mabo está indicado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y permanecer bajo la supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse según las pautas aceptadas (p. ej., DSM IV, CIE 10). El tratamiento con donepezilo sólo debe iniciarse si se dispone del cuidador, quien vigilará con regularidad la toma del fármaco por el paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse durante el tiempo en que exista el beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, debe reevaluarse con regularidad el beneficio clínico del donepezilo. Debe plantearse la suspensión del tratamiento cuando ya no haya pruebas de un efecto terapéutico. No puede predecirse la respuesta individual al donepezilo.

Después de suspender el tratamiento, se observa una remisión de los efectos beneficiosos de donepezilo.

Posología

Adultos y pacientes de edad avanzada

El tratamiento se inicia con una dosis de 5 mg/día (administrados en una sola dosis al día). Donepezilo Mabo debe tomarse por vía oral, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. La dosis de 5 mg/día

debe mantenerse durante un tiempo mínimo de un mes, a fin de permitir la evaluación de las respuestas clínicas más tempranas al tratamiento y para permitir que se alcancen las concentraciones en estado de equilibrio del hidrocloreto de donepezilo. Después de una evaluación clínica, al cabo de un mes del tratamiento con 5 mg/día, la dosis de hidrocloreto de donepezilo puede aumentarse a 10 mg/día (dosificación una vez al día). La dosis diaria máxima recomendada es de 10 mg. En los estudios clínicos no se han estudiado dosis superiores a 10 mg/día.

Insuficiencia renal y hepática

En los pacientes con deterioro renal puede seguirse una pauta de dosificación parecida, ya que la depuración del hidrocloreto de donepezilo no es afectada por esta afección.

Debido al posible aumento de la exposición en el deterioro hepático leve a moderado (ver sección 5.2), debe realizarse un aumento de la dosis conforme a la tolerabilidad individual. No hay datos en el caso de los pacientes con un deterioro hepático grave.

Población pediátrica

No se recomienda la administración de Donepezilo Mabo a los niños.

Donepezilo Mabo debe tomarse por vía oral, por la noche, inmediatamente antes de acostarse.

Posología

4.3. Contraindicaciones

Donepezilo Mabo está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al hidrocloreto de donepezilo, a los derivados piperidínicos o a cualquiera de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha investigado el uso de donepezilo en los pacientes con enfermedad de Alzheimer grave, otros tipos de demencia u otros tipos de deterioro de la memoria (p. ej., deterioro cognitivo relacionado con la edad).

Anestesia

Es probable que Donepezilo Mabo, como inhibidor de la colinesterasa, acentúe la relajación muscular de 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 de esta acción puede ser especialmente importante para los pacientes con el «síndrome del seno enfermo» u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como el bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Ha habido notificaciones de síncope y convulsiones. En la investigación de estos pacientes, se debe tener en cuenta la posibilidad del bloqueo cardíaco o de 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

Se debe vigilar la presencia de síntomas en los pacientes con un mayor riesgo de presentar úlceras, por ejemplo, los que tienen antecedentes de enfermedad ulcerosa o en los que reciben concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Sin embargo, en los estudios clínicos con donepezilo no se ha

demostrado ningún aumento, en relación con un placebo, en la incidencia de enfermedad de úlcera péptica o hemorragia digestiva.

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos del sistema nervioso:

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

Los colinomiméticos tienen el potencial de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Trastornos respiratorios

Debido a sus efectos colinomiméticos, los inhibidores de la colinesterasa se deben recetar con precaución a los pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva. Debe evitarse la administración de Donepezilo Mabo concomitantemente con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, o agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Insuficiencia hepática grave

No hay datos en el caso de los pacientes con deterioro hepático grave.

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Mortalidad en los estudios clínicos sobre la demencia vascular

Se realizaron tres estudios clínicos de seis meses de duración, en los que se estudió a pacientes que cumplían los criterios de NINDS-AIREN de demencia vascular probable o posible. Los criterios de NINDS-AIREN están pensados para identificar a los pacientes cuya demencia aparentemente está causada únicamente 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%) con 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo, 5/206 (2,4%) con 10 mg de hidroclicloruro de donepezilo y 7/199 (3,5%) que recibieron placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron de 4/208 (1,9%) con 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo, 3/215 (1,4%) con 10 mg de hidroclicloruro de donepezilo y 1/193 (0,5%) en los que recibieron placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron de 11/648 (1,7%) con 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo, y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad en los tres estudios combinados sobre demencia vascular en el grupo que recibió hidroclicloruro de donepezilo (1,7%) fue numéricamente superior que en el grupo que recibió placebo (1,1%); sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Se apreció que la mayoría de las muertes en los pacientes que tomaron hidroclicloruro de donepezilo o placebo se produjeron a consecuencia de diversas causas vasculares, que podrían esperarse en esta población de edad avanzada y con una vasculopatía de fondo. En un análisis de todos los efectos vasculares graves, mortales o no mortales, no se observó ninguna diferencia en la tasa de presentación en el grupo que recibió hidroclicloruro de donepezilo, en relación con los que recibieron placebo.

En estudios agrupados sobre la enfermedad de Alzheimer (n = 4146), y cuando estos estudios se agruparon con otros estudios sobre a demencia, incluidos los estudios sobre la demencia vascular (total, n = 6888), la tasa de mortalidad en los grupos que recibieron placebo sobrepasó numéricamente a la observada en los grupos que recibieron hidroclicloruro de donepezilo.

Excipientes

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los seres humanos, el hidrocloreto de donepezilo o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de la teofilina, la warfarina, la cimetidina o la digoxina. El metabolismo del hidrocloreto de donepezilo no es afectado por la administración concomitante digoxina o cimetidina. En estudios *in vitro* se ha demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y, en menor grado, 2D6, intervienen en el metabolismo del donepezilo. En dos estudios de interacciones medicamentosas *in vitro* se muestra que el ketoconazol y la quinidina, inhibidores del CYP3A4 y del 2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo del donepezilo. Por lo tanto, estos y otros inhibidores del CYP3A4, como el itraconazol y la eritromicina, y los inhibidores del CYP2D6, como la fluoxetina, podrían inhibir el metabolismo del donepezilo. En un estudio con voluntarios sanos, el ketoconazol aumentó las concentraciones medias de donepezilo aproximadamente en un 30%. Los inductores enzimáticos, como la rifampicina, la fenitoína, la carbamazepina y el alcohol pueden disminuir las concentraciones de donepezilo. Dado que se desconoce la magnitud de un efecto inhibitor o inductor, tales combinaciones de fármacos deberían utilizarse con precaución. El hidrocloreto de donepezilo tiene el potencial de interferir con los medicamentos que tienen una actividad anticolinérgica. También existe la posibilidad de actividad sinérgica con el tratamiento concomitante con medicamentos como la succinilcolina, otros bloqueadores neuromusculares, o agonistas β o betabloqueantes, 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 suficientes sobre la utilización de donepezilo en mujeres embarazadas. En estudios en animales no se ha demostrado un efecto teratógeno, pero se ha demostrado toxicidad perinatal y post-natal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Donepezilo Mabo no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de donepezilo en mujeres embarazadas. En estudios en animales no se ha demostrado un efecto teratógeno, pero se ha demostrado toxicidad perinatal y post-natal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Donepezilo Mabo no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

La enfermedad puede causar un deterioro del rendimiento al conducir o puede afectar a la capacidad para utilizar máquinas. Además, el donepezilo puede inducir fatiga, mareos y calambres musculares, principalmente al iniciar o aumentar la dosis. El médico a cargo del tratamiento debe evaluar sistemáticamente la capacidad de los pacientes que reciben tratamiento con donepezilo para seguir conduciendo o utilizando máquinas complejas.

4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas notificadas como más que un caso aislado se enumeran a continuación, según la clasificación de órganos y sistemas, y por 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 $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Resfriado común			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia			
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones* * Agitación** Comportamiento agresivo**			Libido aumentada, hipersexualidad
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareos Insomnio	Convulsiones*	Síntomas Extrapiramidales	Pleurotótonos (síndrome de Pisa)
Trastornos cardíacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular Bloqueo Auriculoventricular	Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Vómitos Trastornos abdominales	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástricas y duodenales		
Trastornos hepatobiliares				Alteración hepática, incluida hepatitis***	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres musculares			
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria			

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cefalea	Fatiga Dolor			
Exploraciones complementarias			Pequeño aumento de la concentración sérica de la creatinaquinasa muscular		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Accidentes, incluidas caídas			

*En la investigación de la presencia de síncope o crisis convulsivas en los pacientes, debe plantearse la posibilidad de bloqueo cardíaco o de pausas sinusales prolongadas (ver sección 4.4)

**Las notificaciones de alucinaciones, agitación y comportamiento agresivo se han resuelto con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

***En los casos de disfunción hepática inexplicada, se debe plantear la retirada de Donepezilo Mabo.

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>.

4.9. Sobredosis

La mediana estimada de la dosis letal de hidrocloreuro de donepezilo después de la administración de una dosis única por vía oral en los ratones es de 45 mg/kg, y en las ratas, de 32 mg/kg, o aproximadamente, 225 y 160 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en el ser humano, de 10 mg al día. Se observaron signos relacionados con la dosis de estimulación colinérgica en animales, que consistieron en una disminución de los movimientos espontáneos, posición de decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, depresión de la respiración, salivación, miosis, fasciculación y temperatura más baja de la superficie corporal.

La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa puede tener como resultado una crisis colinérgica, que se caracteriza por náuseas violentas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. El aumento de la debilidad muscular es una posibilidad y puede producir la muerte si hay una afectación de los músculos respiratorios.

Al igual que en cualquier caso de sobredosis, deben utilizarse medidas generales de apoyo. Para la sobredosis con Donepezilo Mabo, pueden utilizarse como antídotos anticolinérgicos terciarios, como la atropina. Se recomienda la administración por vía intravenosa de sulfato de atropina, ajustada según el efecto: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg por vía intravenosa, y las dosis posteriores deben basarse en la respuesta clínica. Se han notificado respuestas atípicas en la presión arterial y la frecuencia cardíaca con otros colinomiméticos, cuando se administran concomitantemente con anticolinérgicos cuaternarios como

el glucopirrolato. Se desconoce si el hidroclicloruro de donepezilo o sus metabolitos pueden eliminarse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antidemencia; anticolinesterasa, código ATC: N06DA02.

El hidroclicloruro de donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. *In vitro*, el hidroclicloruro de donepezilo es un inhibidor 1000 veces más potente de esta enzima que de la butirilcolinesterasa, una enzima que está presente principalmente fuera del sistema nervioso central.

Enfermedad de Alzheimer

En los pacientes con enfermedad de Alzheimer que han participado en ensayos clínicos, la administración de dosis diarias únicas de 5 o 10 mg de donepezilo produjo la inhibición, en el estado estacionario, de la actividad de la acetilcolinesterasa (determinada en las membranas de los eritrocitos), del 63,6% y del 77,3%, respectivamente, cuando se administró después de la dosis. Se ha demostrado que la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en los eritrocitos por el hidroclicloruro de donepezilo guarda una correlación con los cambios en ADAS-cog, una escala sensible que examina algunos aspectos seleccionados de la cognición. No se ha estudiado el potencial de que el hidroclicloruro de donepezilo altere la evolución de la neuropatología subyacente. Por lo tanto, no puede considerarse que Donepezilo Mabo tenga ningún efecto sobre la evolución de la enfermedad.

Se ha investigado la eficacia del tratamiento con donepezilo en cuatro estudios clínicos controlados con placebo, dos estudios de seis meses de duración, y dos, de un año de duración.

En el estudio clínico de seis meses de duración, se realizó un análisis al concluir el tratamiento con donepezilo, con ayuda de una combinación de tres criterios de eficacia: la escala ADAS-Cog (una medida de la función cognitiva), la « impresión clínica global de cambio evaluada por un médico con la opinión del cuidador » (*Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input*, una medida de la función global) y la subescala de actividades de la vida cotidiana de la escala de puntuación clínica de la demencia (una medida de las capacidades en los asuntos comunitarios, el hogar y los pasatiempos, y los cuidados personales).

Se consideró que los pacientes que cumplieron los criterios que se enumeran a continuación respondieron al tratamiento.

Respuesta = Mejoría de la puntuación ADAS-Cog de por lo menos cuatro puntos.

Ausencia de deterioro de CIBIC +

Ausencia de deterioro de la subescala de «Actividades de a vida cotidiana» de la escala «Puntuación clínica de la demencia».

	% de respuesta	
	Población con intención de tratar n = 365	Población evaluable n = 352
Grupo placebo	10%	10%
Grupo 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo	18%*	18%*
Grupo 10 mg de hidroclicloruro de donepezilo	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezilo produjo un aumento dependiente de la dosis y clínicamente significativo del porcentaje de pacientes que se consideró que respondieron al tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Las concentraciones máximas en el plasma se alcanzan aproximadamente tres a cuatro horas después de la administración por vía oral. El aumento de las concentraciones plasmáticas y del área debajo de la curva están en proporción con la dosis. La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 70 horas; por lo tanto, la administración de varias dosis diarias únicas produce un acercamiento gradual al estado de equilibrio. El estado de equilibrio aproximado se alcanza al cabo de tres semanas después de haber comenzado el tratamiento. Una vez alcanzado el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de hidroclicloruro de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad en el transcurso del día.

Los alimentos no afectaron la absorción del hidroclicloruro de donepezilo.

Distribución: El hidroclicloruro de donepezilo se fija aproximadamente el 95% a las proteínas plasmáticas humanas. Se desconoce la unión del metabolito activo, 6-O-desmetildonepezilo, a las proteínas plasmáticas. No se ha estudiado definitivamente la distribución del hidroclicloruro de donepezilo en diversos tejidos corporales. Sin embargo, en un estudio de equilibrio de masas, realizado en voluntarios varones sanos, 240 horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo marcado con C^{14} , se quedó sin recuperar aproximadamente el 28% de la marca. Esto sugiere que el hidroclicloruro de donepezilo o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de diez días.

Metabolismo y eliminación: El hidroclicloruro de donepezilo se excreta inalterado por la orina y es metabolizado por el sistema del citocromo P450 a diversos metabolitos, no todos los cuales se han identificado. Después de la administración de una dosis única de 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo marcado con C^{14} , la radioactividad plasmática, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estaba presente principalmente como hidroclicloruro de donepezilo intacto (30%), 6-O-desmetildonepezilo (11%; único metabolito que presenta una actividad parecida al hidroclicloruro de donepezilo), cis-N-óxido de donepezilo (9%), 5-O-desmetildonepezilo (7%) y el conjugado glucurónico del 5-O-desmetildonepezilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad administrada total se recuperó de la orina (17% como donepezilo sin cambios), y el 14,5% se recuperó de las heces, lo que sugiere la biotransformación y la excreción urinaria como las vías principales de eliminación. No hay pruebas que sugieran la recirculación enterohepática del hidroclicloruro de donepezilo ni de ninguno de sus metabolitos.

Las concentraciones plasmáticas de donepezilo disminuyen con una semivida de aproximadamente 70 horas.

El sexo, la raza y los antecedentes de tabaquismo no tienen ningún efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones plasmáticas de hidroclicloruro de donepezilo. No se han estudiado formalmente las características farmacocinéticas del donepezilo en personas de avanzada edad y sanas, ni en los pacientes con enfermedad de Alzheimer o vascular. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas medias en los pacientes concordaron estrechamente con las de voluntarios sanos y jóvenes.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada presentaban un aumento de las concentraciones de donepezilo en el estado estacionario; la AUC media en un 48%, y la C_{max} media en un 39% (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las pruebas extensas en los animales de experimentación han demostrado que este compuesto causa pocos efectos aparte de los efectos farmacológicos pretendidos, consistentes con su acción olinomimética (ver sección 4.9). El donepezilo no es mutagénico en los ensayos de mutación en células bacterianas o mamíferas. Se observaron algunos efectos clastogénicos *in vitro*, a concentraciones claramente tóxicas para las células, y más de 3000 veces las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario. No se observaron efectos clastogénicos ni otros efectos genotóxicos en el modelo de micronúcleos 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 ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas y no fue teratígeno en las ratas ni en los conejos; sin embargo, tuvo un efecto ligero sobre los nacidos muertos y en la supervivencia temprana de las crías cuando se administró a ratas preñadas a 50 veces la dosis en el ser humano (ver sección 4.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Monohidrato de lactosa

Almidón de maíz

Celulosa microcristalina

Hidroxipropilcelulosa

Estearato de magnesio.

Recubrimiento pelicular

5 mg:

Hipromelosa

Macrogol 400

Dióxido de titanio (E171)

10 mg:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Propilenglicol

Povidona (K25)

Óxido de hierro amarillo (E172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVC-PVDC/Al en una caja de cartón.

Tamaños de los envases: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112, 120 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MABO-FARMA S.A.
Calle Rejas 2, planta 1
28821 Coslada (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Donepezilo Mabo 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG – N° Registro: 76593
Donepezilo Mabo 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG – N° Registro: 76594

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

Octubre de 2012.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2022