

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Donepezilo Flas Pharma Combix 5 mg comprimidos bucodispersables contiene 5 mg de hidrocloreto de donepezilo.

Excipiente(s) con efecto conocido :

Cada comprimido contiene 4,00 mg de aspartamo (E951), equivalentes a 2,25 mg de fenilalanina y 1,77 mg de maltodextrina de maíz (glucosa). Almidón de maíz modificado (en el aroma de menta).

Cada comprimido de Donepezilo Flas Pharma Combix 10 mg comprimidos bucodispersables contiene 10 mg de hidrocloreto de donepezilo.

Excipiente(s) con efecto conocido :

Cada comprimido contiene 8,00 mg de aspartamo (E951), equivalentes a 4,49 mg de fenilalanina y 3,54 mg de maltodextrina de maíz (glucosa). Almidón de maíz modificado (en el aroma de menta).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Los comprimidos bucodispersables de Donepezilo Flas Pharma Combix 5 mg son comprimidos de color blanco o casi blanco, redondos, con bordes biselados, lisos por ambas caras, midiendo $7,00 \pm 0,20$ mm de diámetro y $3,20 \pm 0,40$ mm de espesor.

Los comprimidos bucodispersables de Donepezilo Flas Pharma Combix 10 mg son de color amarillo a amarillo pálido, redondos, con bordes biselados, lisos por ambas caras, midiendo $9,40 \pm 0,20$ mm de diámetro y $3,60 \pm 0,40$ mm de espesor.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos/Pacientes de edad avanzada :

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administrados en una sola dosis al día). Donepezilo comprimidos bucodispersables se debe administrar por vía oral, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. En caso

de trastornos del sueño, incluidos sueños anormales, pesadillas o insomnio (ver sección 4.8), se puede considerar la ingesta de Donepezilo Flas PharmaCombix por la mañana.

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 hidrocloreto de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de donepezilo comprimidos bucodispersables puede incrementarse hasta 10 mg/día (administrados en una sola dosis al día). La dosis diaria máxima recomendada es de 10 mg. Dosis mayores de 10 mg/día no han sido estudiadas en los ensayos clínicos.

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

Insuficiencia renal y hepática :

Se puede seguir una posología similar en pacientes con insuficiencia renal, dado que el aclaramiento de hidrocloreto de donepezilo no se ve afectado por esta enfermedad.

Debido a un posible incremento de la exposición en insuficiencia hepática de intensidad leve a moderada (ver sección 5.2), del incremento de la dosis, debe realizarse de acuerdo a la tolerabilidad individual. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de donepezilo comprimidos bucodispersables en niños.

4.3. Contraindicaciones

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

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.

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).

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 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.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo (E951), que es una fuente de fenilalanina.

Este medicamento contiene glucosa. Los pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 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.

Según dos estudios *in vitro*, donepezilo muestra poca o ninguna evidencia de inhibición directa de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9 en concentraciones clínicamente relevantes.

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.

En un estudio *in vitro*, se observó que donepezilo no era un sustrato de la glicoproteína P.

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 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 debe utilizarse donepezilo 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 enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar máquinas. Además, donepezilo comprimidos bucodispersables puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. La influencia de donepezilo comprimidos bucodispersables 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

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 (= 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) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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
Infecciones e infestaciones		Resfriado común				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia				
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones ** Agitación** Conducta agresiva** Sueños anormales y pesadillas**				Libido aumentada, hipersexualidad
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareos Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno	Pleurotótonos (síndrome de Pisa)
Trastornos Cardiacos			Bradycardia	Bloqueo sinoauricular. Bloqueo auriculoventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Vómitos Molestias abdominales	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástrica y duodenal			
Trastornos				Disfunción		

hepatobiliares				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 lugar de administración	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor				
Exploraciones complementarias			Pequeño incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular			
Lesiones e intoxicaciones		Accidentes, incluidas caídas				

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

**Casos de alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, 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 hidrocóloruro de donepezilo .

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

La mediana estimada de la dosis letal de hidrocóloruro de donepezilo, tras la administración de una dosis oral única a ratones y a ratas es de 45 y de 32 mg/kg, respectivamente, 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 cardiaca 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

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 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 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 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 hidrocloreuro de donepezilo 5 mg	18%*	18%*
Grupo de hidrocloreuro de donepezilo 10 mg	21%*	22%**

*p<0,05

**p<0,01

Hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de donepezilo.

Distribución

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

Metabolismo/Excreción

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

Las concentraciones plasmáticas de hidrocloreto de donepezilo disminuyen 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 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.

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). 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 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.

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).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (E460i)
Sílice coloidal anhidra
Crospovidona (Tipo A)
Óxido de hierro amarillo (E172) (sólo en la dosis de 10 mg)
Aspartamo (E951)
Sucralosa (E955)
Aroma de menta 501500 TP0504 (aromas naturales, maltodextrina de maíz, almidón de maíz modificado (E1454), pulegona
Aroma de fresa 052311 AP0551 (aromas idénticos a los naturales, aromas naturales, maltodextrina de maíz y propilenglicol (E1520))
Manitol (E421)
Fumarato de estearilo y sodio
Estearato de magnesio (E470b)

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

Los comprimidos de 5 mg se presentan en envases blísteres Alu/Alu con desecante . Cada envase contiene 28 ó 56 comprimidos bucodispersables.

Los comprimidos de 10 mg se presentan en envases blísteres Alu/Alu con desecante. Cada envase contiene 28 ó 56 comprimidos bucodispersables.

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

Laboratorios Combix, S.L.U.
C/ Badajoz, 2. Edificio 2
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Donepezilo Flas Pharma Combix 5 mg comprimidos bucodispersables EFG: 79.124

Donepezilo Flas Pharma Combix 10 mg comprimidos bucodispersables EFG: 79.123

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

Octubre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022