

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de 5 mg contiene 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo (equivalente a 4,56 mg de donepezilo)

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg contiene 10 mg de hidroclicloruro de donepezilo (equivalente a 9,12 mg de donepezilo)

#### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de 5 mg contiene 87,15 mg de lactosa.

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg contiene 174,3 mg de lactosa.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película con película.

Donepezilo Mylan 5 mg son comprimidos recubiertos con película, redondos, de color blanco, marcados con “DL” sobre un “5” en una cara y “G” en el reverso, de aproximadamente 7 mm de diámetro.

Donepezilo Mylan 10 mg son comprimidos recubiertos con película, redondos, de color blanco, marcados con “DL” sobre un “10” en una cara y “G” en el reverso, de aproximadamente 9 mm de diámetro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Donepezilo Mylan está indicado en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos/Pacientes de edad avanzada*

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administrados en una sola dosis al día). La dosis de 5 mg/ día se debe mantener durante al menos un mes, con el fin de permitir evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y para permitir que se alcancen las concentraciones del estado de equilibrio de hidroclicloruro de donepezilo. Después de la evaluación clínica del tratamiento de un mes a 5 mg/día, la dosis de hidroclicloruro de donepezilo 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.

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 (ej, DSM IV, ICD 10). El tratamiento con hidroclicloruro de donepezilo sólo debe iniciarse si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del fármaco por parte del paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de hidroclicloruro 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 hidroclicloruro de donepezilo.

Tras la interrupción del tratamiento se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos de hidroclicloruro de donepezilo.

#### Población pediátrica

No se recomienda el uso de hidroclicloruro de donepezilo en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### *Insuficiencia renal o hepática*

Se puede seguir una pauta posológica similar en pacientes con insuficiencia renal ya que el aclaramiento del hidroclicloruro de donepezilo no está afectado por esta condición.

Se debe llevar a cabo el escalado de la dosis de acuerdo a la tolerabilidad individual debido a un posible aumento en la exposición en la insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 5.2). No existen datos de pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Forma de administración

##### Vía oral.

Donepezilo Mylan debe administrarse por la noche, inmediatamente antes de acostarse.

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a derivados de la piperidina, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

No se ha investigado el uso de hidroclicloruro de donepezilo en pacientes con demencia de Alzheimer grave, con otros tipos de demencia, ni con otros tipos de deterioro de la memoria (ej.: deterioro cognitivo asociado al envejecimiento)

##### Anestesia

Hidroclicloruro de 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 (por ejemplo, bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome del seno enfermo” 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 o 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

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 hidrocloreto de donepezilo no demostraron un incremento, con relación al placebo, en la incidencia de úlceras pépticas o de hemorragias gastrointestinales.

#### Genitourinario

Aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con hidrocloreto de 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.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): se ha notificado, muy raramente, SNM con el uso de donepezilo, especialmente en pacientes que también reciben antipsicóticos concomitantemente. El SNM es una condición potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteraciones de la conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa. Otros signos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) 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, se debe interrumpir el tratamiento.

#### 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 hidrocloreto de donepezilo concomitantemente con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

#### Insuficiencia hepática grave

No existen datos de pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Mortalidad en ensayos clínicos de demencia vascular

Se llevaron a cabo 3 ensayos clínicos de 6 meses de duración que estudiaban a individuos que cumplían los criterios NINDS-AIREN sobre una probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIREN están diseñados para identificar a los pacientes cuya demencia parece ser debida solamente 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%) para el hidrocloreto de donepezilo de 5 mg, 5/206 (2,4%) en el hidrocloreto de donepezilo de 10 mg y 7/199 (3,5%) en el placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron de 4/208 (1,9%) en el hidrocloreto de donepezilo de 5 mg, de 3/215 (1,4%) en el hidrocloreto de donepezilo de 10 mg y de 1/193 (0,5%) en el placebo.

En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron de 11/648 (1,7%) en el hidrocloreto de donepezilo de 5 mg y de 0/326 (0%) en el placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo del hidrocloreto de donepezilo (1,7%) fue numéricamente más alta que en el grupo placebo (1,1%), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que tomaban tanto hidrocloreto de donepezilo como placebo parecen ser debidas a varias causas relacionadas con lo vascular, lo que podría esperarse en esta población de pacientes de edad avanzada con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares graves no mortales y mortales, no mostró diferencia en la tasa de acontecimientos en el grupo del hidrocloreto de donepezilo respecto al placebo.

En estudios reunidos sobre la demencia de Alzheimer (n=4146), y cuando estos estudios de la demencia de Alzheimer se unieron con otros estudios de demencia incluyendo los estudios de demencia vascular (total n=6888), la tasa de mortalidad en los grupos placebo superaba numéricamente a la de los grupos del hidrocloreto de donepezilo.

#### Advertencias sobre excipientes

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

.

#### **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 o digoxina en humanos. La administración concomitante con digoxina o cimetidina no afecta al metabolismo del 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 de fármacos llevados a cabo *in vitro* muestran 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 enzimáticos, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de donepezilo.

Puesto que se desconoce la magnitud de un efecto de inhibición o inducción, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución.

Donepezilo puede interferir potencialmente 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

No existen datos suficientes sobre la utilización de hidrocloruro de donepezilo en mujeres embarazadas.

Estudios en animales no han mostrado efecto teratogénico pero han mostrado toxicidad peri y post natal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Hidrocloruro de donepezilo no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

##### Lactancia

Hidrocloruro de donepezilo se excreta en la leche de ratas. Se desconoce si hidrocloruro de donepezilo se elimina en la leche humana y no hay estudios en mujeres en período de lactancia. Por tanto, las mujeres que estén tomando hidrocloruro de donepezilo no deben dar el pecho.

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

Hidrocloruro de donepezilo tiene poca o moderada influencia en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

La demencia puede causar deterioro de la capacidad para conducir o compromete la capacidad de utilizar máquinas. Además, hidrocloruro de donepezilo puede inducir fatiga, mareos y calambres musculares, principalmente al inicio o al incrementar la dosis. La capacidad de los pacientes tratados con Donepezilo para conducir u operar con maquinaria compleja debe ser evaluada de forma rutinaria por el médico que les esté tratando.

#### 4.8. Reacciones adversas

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

A continuación se relacionan las reacciones adversas que se han notificado en más de un solo caso aislado ordenadas por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia desconocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Resfriado común				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia				
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones** Agitación** Conducta agresiva** Sueños anormales				

		y pesadillas**				
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareo Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome Neuroléptico Maligno	
Trastornos cardíacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular Bloqueo aurículoventricular		Taquicardia ventricular polimórfica inclusiva torsada de punta prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náusea	Vómitos Malestar abdominal	Hemorragia gastrointestinal Úlcera gástrica y duodenal Hipersecreción salival			
Trastornos hepatobiliares				Alteración hepática incluida 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	Cefalea	Fatiga Dolor				
Exploraciones complementarias			Pequeño aumento en la concentración sérica de creatinín cinasa muscular			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Accidente, 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 de hidroclicloruro de donepezilo.

\*\*\*\* Se ha notificado la aparición de rabiomiólisis 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**

Hidroclicloruro de donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa.

La media estimada de la dosis letal de hidroclicloruro de donepezilo tras la administración de una dosis oral única a ratones y a ratas es de 45 y de 32 mg/kg, respectivamente, o aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg al día. Se observaron en animales signos de estimulación colinérgica relacionada con la dosis que incluyeron reducción de los movimientos espontáneos, posición en decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, fasciculación e hipotermia en la superficie corporal.

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

Como en cualquier caso de sobredosis, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como antídotos en la sobredosificación con hidroclicloruro de 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. Se desconoce si hidroclicloruro 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 contra la demencia, anticolinesterasas. Código ATC: N06DA02.

#### Mecanismo de acción

Hidroclicloruro de donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. Hidroclicloruro de donepezilo *in vitro* es un inhibidor de esta enzima más de 1000 veces más potente que de la butirilcolinesterasa, una enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central.

#### Demencia de Alzheimer

En pacientes con demencia de Alzheimer que participaron en los ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5 mg o 10 mg de hidroclicloruro de donepezilo produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado de equilibrio (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 el hidrocloreuro de donepezilo está relacionada con los cambios en las ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos seleccionados de la cognición. El potencial del hidrocloreuro de donepezilo para alterar el curso de la neuropatología subyacente no ha sido estudiado. Por tanto no se puede considerar que hidrocloreuro de donepezilo tenga algún efecto sobre el progreso de la enfermedad.

Se ha investigado la eficacia del tratamiento en la demencia de Alzheimer con hidrocloreuro de donepezilo en cuatro ensayos control-placebo, dos de 6 meses de duración y 2 de un año de duración.

En el ensayo clínico de 6 meses, al finalizar el tratamiento con hidrocloreuro de donepezilo se realizó un análisis utilizando una combinación de tres criterios de eficacia: el ADA-cog (una medida de la función cognitiva), la impresión clínica de cambio evaluada por un médico con la opinión del cuidador (una medida de la función global) y la subescala de actividades de la vida diaria de la escala puntuación clínica de la demencia (una medida de la capacidad en las relaciones sociales, en el hogar, en las aficiones 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

No deterioro en la subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia.

	% Respuesta	
	Población por intención de tratar n = 365	Población evaluable n = 352
Grupo Placebo	10%	10%
Grupo Donepezilo 5 mg	18%*	18%*
Grupo 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 de 3 a 4 horas tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con la 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 de equilibrio. La aproximación al estado de equilibrio se alcanza dentro de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez en el estado de equilibrio, las concentraciones plasmáticas de hidrocloreuro de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día.

El alimento no afectó 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 hidrocloreto de donepezilo <sup>14</sup>C-radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que hidrocloreto de donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

#### Biotransformación/ Eliminación

Hidrocloreto 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 hidrocloreto de donepezilo <sup>14</sup>C-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidrocloreto de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidrocloreto de donepezilo), como donepezil-cis-N-óxido (9%), como 5-O-desmetil donepezilo (7%) y como conjugado glucoronido 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 aproximadamente 70 horas.

El sexo, raza y el hábito de fumar no tienen una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de hidrocloreto de donepezilo. La farmacocinética de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios ancianos sanos o en pacientes con Alzheimer o pacientes con demencia vascular. Sin embargo los niveles plasmáticos medios de los pacientes concuerdan estrechamente con los de los voluntarios sanos jóvenes.

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada tienen incrementadas las concentraciones de donepezilo en el estado de equilibrio; AUC media alrededor de 48% y C<sub>max</sub> media alrededor del 39% (ver sección 4.2).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Numerosos ensayos en animales de experimentación han demostrado que este compuesto causa pocos efectos aparte de los efectos farmacológicos previstos, consistentes en su acción de estimulación colinérgica (ver sección 4.9). Donepezilo no es mutagénico en ensayos de mutación de células de mamíferos y bacterianas.

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 de equilibrio. 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 hubo evidencia de potencial oncogénico.

Hidrocloreto de donepezilo no tuvo efecto sobre la fertilidad en ratas, y no fue teratogénico en ratas ni en conejos, pero tuvo un ligero efecto en los nacidos muertos y en la supervivencia de las crías cuando se administró a ratas preñadas a 50 veces la dosis en humanos (ver sección 4.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### **Núcleo:**

Lactosa monohidrato.

Almidón de maíz.

Hidroxipropilcelulosa.

Celulosa microcristalina.

Estearato magnésico (E-470b).

**Recubrimiento:**

Hipromelosa.  
Dioxido de titanio (E171).  
Macrogol 400.

**6.2. Incompatibilidades**

No procede.

**6.3. Periodo de validez**

3 años.

**6.4. Precauciones especiales de conservación**

*Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.*

**6.5. Naturaleza y contenido del envase****Donepezilo Mylan 5 mg:**

*Blísteres PVC/PVdC/Aluminio conteniendo 7, 10, 28, 30, 56, 60, 84, 98 o 100 comprimidos recubiertos con película. Blísteres calendario conteniendo 28 o 98 comprimidos recubiertos con película. Blísteres unidosis de 50 x 1 comprimidos recubiertos con película.*

*Envase de polipropileno con tapón de polietileno conteniendo 100 o 250 comprimidos recubiertos con película.*

**Donepezilo Mylan 10 mg:**

*Blísteres de PVC/PVdC/Aluminio conteniendo 10, 28, 30, 56, 60, 84, 98 o 100 comprimidos recubiertos con película. Blísteres calendario conteniendo 28 o 98 comprimidos recubiertos con película. Blísteres unidosis de 50 x 1 comprimidos recubiertos con película.*

*Envase de polipropileno con tapón de polietileno conteniendo 100 o 250 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**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/ Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 - Barcelona  
España

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

Donepezilo Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG, Nº Registro: 70586.  
Donepezilo Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG, Nº Registro: 70587.

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

Fecha de la primera autorización: 24/febrero/2099

Fecha de la última revalidación: 23/febrero/2015

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

Enero 2022