

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donepezilo Flas Viatriis Pharmaceuticals 5 mg comprimidos bucodispersables EFG

Donepezilo Flas Viatriis Pharmaceuticals 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable de 5 mg contiene 5 mg de hidrocloreuro de donepezilo (como monohidrato), equivalente a 4,56 mg de donepezilo base.

Cada comprimido bucodispersable de 10 mg contiene 10 mg de hidrocloreuro de donepezilo (como monohidrato), equivalente a 9,12 mg de donepezilo base.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Donepezilo Flas Viatriis Pharmaceuticals 5 mg son comprimidos redondos de color blanco, planos, con el filo biselado, marcados con “DL5” en una cara y “M” en la otra.

Donepezilo Flas Viatriis Pharmaceuticals 10 mg son comprimidos redondos de color amarillo, planos, con el filo biselado, marcados con “DL10” en una cara y “M” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Donepezilo Flas Viatriis Pharmaceuticals está indicado para el tratamiento sintomático de la demencia 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 debe ser mantenida 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 estacionario de hidrocloreuro de donepezilo.

Tras la evaluación clínica de un mes de tratamiento de 5 mg/día, la dosis de hidrocloreuro de donepezilo puede incrementarse hasta 10 mg/día (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 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 hidrocloreuro de donepezilo solo debe iniciarse si hay un cuidador disponible, quien controlará regularmente la toma del medicamento por el paciente.

Se puede continuar con un tratamiento de mantenimiento mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, el beneficio clínico de hidrocloreuro de donepezilo debe ser reevaluado de manera regular.

La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico. No se puede predecir la respuesta individual al hidrocloreuro de donepezilo.

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

Insuficiencia renal o hepática

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

Se debe llevar a cabo un 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.

Población pediátrica

Hidrocloreuro de donepezilo no se recomienda para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Vía oral.

Donepezilo Flax Viatrix Pharmaceuticals 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.

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

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 hidrocloreuro de donepezilo en pacientes con demencia de Alzheimer grave, con otros tipos de demencia, ni con otros tipos de deterioro de la memoria (por ejemplo, deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

Anestesia

Hidrocloreuro 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 convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas.

Se han notificado casos post-comercialización de prolongación del intervalo QTc y Torsade de Pointes (ver secciones 4.5 y 4.8). Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes familiares o preexistentes de prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados con fármacos que afectan al intervalo QTc, o en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante (por ejemplo, insuficiencia cardíaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias), o alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia). Puede ser necesaria la monitorización clínica (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 ensayos clínicos con hidrocloreuro de donepezilo no demostraron un incremento, con relación al placebo, en la incidencia de úlceras pépticas o hemorragias gastrointestinales.

Trastornos genitourinarios

Los colinomiméticos pueden causar la obstrucción del flujo de salida de la vejiga, aunque no se ha observado en ensayos clínicos con hidrocóloruro de donepezilo.

Trastornos del sistema nervioso

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 (rabiomiólisis) 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 respiratorios

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 hidrocóloruro 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 Vascolar

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 donepezilo hidrocóloruro 5 mg, 5/206 (2,4%) para donepezilo hidrocóloruro 10 mg y 7/199 (3,5%) para el placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron de 4/208 (1,9%) para donepezilo hidrocóloruro 5 mg, 3/215 (1,4%) para donepezilo hidrocóloruro 10 mg y 1/193 (0,5%) para el placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron de 11/648 (1,7%) para donepezilo hidrocóloruro 5 mg y 0/326 (0%) para el placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados para el grupo donepezilo hidrocóloruro (1,7%) fue numéricamente más alta que para el grupo placebo (1,1%), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que tomaban tanto hidrocóloruro de donepezilo como placebo

parecen ser atribuidas a causas vasculares, 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 hidrocloreuro de donepezilo respecto al grupo placebo.

En estudios combinados sobre la demencia de Alzheimer (n = 4146), y cuando estos estudios de la demencia de Alzheimer fueron combinados 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 hidrocloreuro de donepezilo.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hidrocloreuro de donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de la teofilina, warfarina, cimetidina o digoxina en humanos. La administración concomitante con digoxina o cimetidina no afecta al metabolismo del hidrocloreuro de donepezilo.

Estudios *in vitro* han demostrado que las *isoenzimas 3A4* del *citocromo P450* y en menor proporción las *2D6* están involucradas en el metabolismo del hidrocloreuro de donepezilo. Los estudios de interacción de fármacos llevados a cabo *in vitro* muestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores del *CYP3A4* y la *2D6* respectivamente, inhiben el metabolismo del 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 del 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.

El hidrocloreuro de 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 Torsade de Pointes con donepezilo. Se recomienda precaución cuando donepezilo se utiliza en combinación con otros medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc y puede ser necesaria la monitorización clínica (ECG). Algunos ejemplos son:

- Antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina)
- Antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol)
- Ciertos antidepresivos (p. ej., citalopram, escitalopram, amitriptilina)
- Otros antipsicóticos (p. ej., derivados de la fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona).
- Determinados antibióticos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Hidrocloreuro de donepezilo no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de hidrocloreuro de donepezilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve o moderada.

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar máquinas. Además, el hidrocloreuro de donepezilo puede inducir fatiga, mareos y calambres musculares, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. 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 los casos aislados se enumeran más abajo, 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 ($\geq 1/100$ 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación según órgano sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Resfriado común				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia				
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones** Agitación** Comportamiento agresivo** Sueños anormales y pesadillas**				Libido aumentado Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareo Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome Neuroléptico Maligno	Pleurorrea (síndrome de Pisa)
Trastornos cardíacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular Bloqueo auriculoventricular		Taquicardia ventricular polimórfica incluyendo torsades de pointes Prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Vómitos Malestar abdominal	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástrica y duodenal Hipersecreción salival			
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática incluida hepatitis***		
Trastornos de la piel y del tejido		Erupción				

subcutáneo		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 creatinquinasa muscular			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Accidentes				

* En los pacientes investigados por síncope o convulsiones, debería considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas (ver sección 4.4).

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

*** En casos de disfunción hepática de origen desconocido, se debe considerar la suspensión del tratamiento con 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 media 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, o aproximadamente 225 y 160 veces la

dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg al día. Se observaron signos de estimulación colinérgica en los animales relacionada con la dosis que incluyeron reducción de los movimientos espontáneos, posición prona, pérdida de equilibrio, lagrimeo, convulsiones clónicas, insuficiencia respiratoria, salivación, miosis, 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, sudoración, 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 para la sobredosis de hidroclicloruro de donepezilo. Se recomienda administrar una inyección intravenosa valorada de sulfato de atropina: 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 administrados conjuntamente 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 anti-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. El 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 estacionario (medida en la membrana de eritrocitos) del 63,6% y del 77,3% respectivamente, cuando se mide posteriormente a la administración. Se ha demostrado que la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en los eritrocitos por hidroclicloruro de donepezilo está relacionada con los cambios en las ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos seleccionados de la cognición.

El potencial del hidroclicloruro de donepezilo para alterar el curso de la neuropatología subyacente no ha sido estudiado. Por lo tanto, no se puede considerar que el hidroclicloruro de donepezilo tenga algún efecto sobre el progreso de la enfermedad.

Se ha investigado la eficacia del tratamiento con hidrocloreuro de donepezilo en cuatro ensayos controlados con 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 ADAS-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 cuidado 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 del 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 respondían 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 estacionario. La aproximación al estado

estacionario se alcanza dentro de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez en el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de hidrocloreto de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día.

El alimento no afectó la absorción de hidrocloreto de donepezilo.

Distribución

Aproximadamente el 95% de hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 ¹⁴C-radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis quedaba sin recuperar. Esto indica que el 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 hidrocloreto de donepezilo 5 mg ¹⁴C-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de 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 orina (17% como donepezilo inalterado) y un 14,5% fue recuperada en heces, indicando que la biotransformación y la eliminación urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera recirculación enterohepática de hidrocloreto de donepezilo y/o 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 del donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios ancianos sanos o 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 leve a moderada tienen incrementadas las concentraciones de donepezilo en el estado estacionario; AUC media alrededor de 48% y C_{max} 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). El hidrocloreto de 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 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 hubo evidencia de potencial oncogénico.

El 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

Manitol (E-421)

Sílice coloidal anhidra (E-551)

Hidroxipropilcelulosa (E-463)

Acesulfamo potásico (E-950)

Glicina (E-640)

Glicolato sódico de almidón de patata

Crospovidona (Tipo A)

Celulosa microcristalina (E-460)

Estearato magnésico (E-470b)

Óxido de hierro amarillo (E-172) (solo para 10 mg)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos de 5 y 10 mg:

Blísteres (lámina preformada en frío) de OPA/Alu/PVC-Alu conteniendo 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 120 y 180 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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Donepezilo Flas Viartis Pharmaceuticals 5 mg comprimidos bucodispersables EFG: 74246

Donepezilo Flas Viartis Pharmaceuticals 10 mg comprimidos bucodispersables EFG: 74245

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

Fecha de la primera autorización: 20/junio/2011

Fecha de la última renovación: 30/marzo/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2022