

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yasnal 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Yasnal 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Excipiente(s) con efecto conocido:

	5 mg	10 mg
Lactosa (mg/comprimido)	79,18	158,35

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Yasnal 5 mg: comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, diámetro aprox. 7 mm.

Yasnal 10 mg: comprimidos recubiertos con película de color marrón amarillento, redondos, biconvexos, diámetro aprox. 9 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo a las directrices aceptadas (p.ej.: DSM IV, ICD 10). El tratamiento con donepezilo solamente debe iniciarse si hay un cuidador disponible para que controle regularmente la toma del medicamento por el paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de donepezilo debe ser 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 donepezilo.

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

Insuficiencia renal y hepática

Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia renal, dado que el aclaramiento de hidrocloreuro de donepezilo no se ve alterado por esta enfermedad.

Debido a un posible incremento de la exposición en insuficiencia hepática de intensidad leve a moderada (ver sección 5.2), el 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 Yasnal en niños menores de 18 años.

Forma de administración

Yasnal 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 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 donepezilo en pacientes con demencia de Alzheimer grave, con otros tipos de demencia, ni con otros tipos de deterioro de la memoria (p.ej.: deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

Anestesia

Donepezilo, como inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

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 “enfermedad del seno” u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Se han notificado casos de síncope y de convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco 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 (hipocalemia, 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 donepezilo no demostraron un incremento, con relación al placebo, en la incidencia de úlceras pépticas o de hemorragias gastrointestinales.

Aparato Genitourinario

Aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo, los colinomiméticos pueden causar 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 (NMS)

El SNM, una condición potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, conciencia alterada y aumento de los niveles de creatinfosfoquinasa sérica. se ha notificado que ocurre en muy raras ocasiones en asociación con donepezilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos de forma concomitante. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) y fallo renal agudo. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicada sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, el tratamiento con donepezilo deberá interrumpirse.

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 Yasnal 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 los Ensayos Clínicos sobre Demencia Vascolar:

Se realizaron tres ensayos clínicos de 6 meses de duración para evaluar individuos que cumplieron los criterios NINDS-AIREN de probable o posible demencia 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 de edad avanzada con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares no mortales y mortales graves no mostró ninguna diferencia en la incidencia en el grupo de hidrocloreuro de donepezilo con relación a placebo.

En los estudios combinados para la enfermedad de Alzheimer (n=4146), y cuando estos estudios fueron combinados con los de demencia, que incluyeron los estudios de demencia vascular (total n=6888), la tasa de mortalidad en los grupos de placebo superó numéricamente a la tasa en los grupos de hidrocloreuro de donepezilo.

Yasnal 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

Hidrocloreuro 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 de hidrocloreuro 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. Hidrocloreuro 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 cardiaca.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de Torsade de Pointes con donepezilo. Se recomienda precaución cuando se utilice donepezilo en combinación con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc y puede ser necesaria la monitorización clínica (ECG). Algunos ejemplos son:

- Antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina)
- Antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol)
- Ciertos antidepresivos (p. ej., citalopram, escitalopram, amitriptilina)

- Otros antipsicóticos (p. ej., derivados de la fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona)
- Ciertos antibióticos (p. ej., claritromicina, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino)

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de donepezilo en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no han mostrado efecto teratogénico pero han mostrado toxicidad peri y postnatal (ver sección 5.3 datos de seguridad preclínica). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Donepezilo no debería utilizarse durante el embarazo, salvo que sea extrínsecamente necesario.

Lactancia

Donepezilo se elimina en la leche de ratas. Se desconoce si se excreta por 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 deberían proporcionar lactancia natural.

Fertilidad

No se han observado efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3) en estudios en animales. Sin embargo, no hay datos adecuados con respecto a los efectos sobre la fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Donepezilo tiene efecto mínimo o moderado sobre la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

La demencia puede causar deterioro de la capacidad para conducir o comprometer la capacidad de utilizar máquinas. Además, 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

Los acontecimientos adversos 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. 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Resfriado común				
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Anorexia				

<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Alucinaciones** Agitación* * Conducta agresiva** Sueños anormales y pesadillas **				Líbido aumentada, hipersexualidad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Síncope* Mareos Insomnio	Convulsiones* *	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno	Pleurótotonos (Síndrome de Pisa)
<i>Trastornos cardiacos</i>			Bradicardia	Bloqueo sinuauricular Bloqueo auriculoventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo Torsade de Pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea Náuseas	Vómitos Molestias abdominales	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástricas y duodenales, Hipersecreción salival			
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Disfunción hepática que incluye hepatitis***		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción Prurito				
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Calambres musculares			Rabdomiolisis****	

<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Incontinencia urinaria				
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor				
<i>Exploraciones complementarias</i>			Pequeño incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular			
<i>Lesiones traumáticas e intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Accidentes incluidas caídas				

* En la investigación en pacientes de síncope o de 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.

*** Se ha notificado la aparición de rabdomiólisis independientemente del síndrome neuroléptico maligno en asociación temporal estrecha con el inicio del tratamiento con donepezilo o aumento de dosis.

**** 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 : www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

La mediana estimada de la dosis letal de hidrocloreuro 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 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 intensas, 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.

Administración

Como en cualquier caso de sobredosis, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como antidotos en la sobredosificación con Yasnal. Se recomienda administrar una inyección intravenosa de sulfato de atropina de forma titulada: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg intravenosa, 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 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 antidemencia, 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 1.000 veces más potente que de la butirilcolinesterasa, una enzima que se encuentra principalmente fuera del sistema nervioso central.

Eficacia clínica y seguridad

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 donepezilo produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado de equilibrio 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 el hidroclicloruro de donepezilo está relacionado con los cambios en la 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 tanto no se puede considerar que donepezilo tenga algún 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 el ensayo clínico de 6 meses, al finalizar el tratamiento con 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 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 +
No deterioro en la subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación Clínica de la demencia.

	% Respuesta	
	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

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 estacionario se alcanza dentro de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez en 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.

El alimento no afectó la absorción de hidrocloreuro de donepezilo.

Distribución

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

Biotransformación/ Eliminación

Hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de donepezilo ¹⁴C-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

hidrocloruro de donepezilo), como donepezil-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 eliminación urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de hidrocloruro de donepezilo y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

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

Otras poblaciones especiales

El sexo, la raza y el hábito de fumar no tienen una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de hidrocloruro de donepezilo. La farmacocinética de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios de edad avanzada 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.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada tienen incrementadas las concentraciones de donepezilo en el equilibrio 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 con su acción colinomimética (ver sección 4.9). Donepezilo no es mutagénico en ensayos de mutación de células de mamíferos o bacterianas. Se observaron algunos efectos clastogénicos *in vitro* a concentraciones claramente tóxicas para las células y a más de 3000 veces las concentraciones plasmáticas en el estado 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.

Donepezilo hidrocloruro no tuvo efectos sobre la fertilidad de las ratas y no fue teratogénico en ratas ni en conejos, sin embargo produjo un ligero efecto sobre los nacidos muertos y la supervivencia de los recién nacidos 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

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Almidón de maíz
Hidroxipropil celulosa
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Dióxido de titanio (E171)

Hipromellosa 5 cp
Macrogol 400
Óxido de hierro amarillo (E172) (*solo en comprimidos de 10 mg*)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster Alu/OPA/Alu/PVC: 7, 10,14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película en una caja.

Envase para comprimidos de polietileno (HDPE) con cierre de rosca de polipropileno (PP) a prueba de manipulaciones: 250 comprimidos recubiertos con película, en caja de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización: Abril/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)