

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Donepezilo Tarbis 5 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de hidrocloreuro de donepezilo monohidrato equivalente a 4,56 mg de donepezilo base.

Excipientes con efecto conocido: Lactosa .....97,35 mg

Donepezilo Tarbis 10 mg Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de hidrocloreuro de donepezilo monohidrato equivalente a 9,12 mg de donepezilo base.

Excipientes con efecto conocido: Lactosa .....194,70 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Donepezilo Tarbis 5 mg son comprimidos recubiertos, redondos, biconvexos blanco de 7 mm de diámetro y con una leyenda grabada: “DZ 5”.

Donepezilo Tarbis 10 mg son comprimidos recubiertos, redondos, biconvexos amarillo claro, de 9 mm de diámetro y con una leyenda grabada: “DZ 10”.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vía oral

##### Posología

*Adultos/pacientes de edad avanzada:*

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

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 hidrocloreuro de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de donepezilo 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.

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

#### *Insuficiencia renal y hepática:*

Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia hepática de intensidad leve a moderada o con insuficiencia renal.

#### *Población pediátrica:*

No se recomienda el uso de donepezilo en niños.

### **4.3. Contraindicaciones**

Donepezilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a hidrocloreuro de donepezilo, a derivados de la piperidina, o a cualquiera de los excipientes (ver sección 6.1).

Donepezilo Tarbis comprimidos recubiertos con película también está contraindicado en el embarazo.

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

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 solo debe iniciarse si hay un cuidador disponible, cual controlará regularmente la toma del fármaco 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.

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).

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).

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

*Procesos 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 “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 cardiaco y pausas sinusales prolongadas.

*Procesos 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 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 la obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

*Procesos 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.

*Procesos 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 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

*Síndrome neuroléptico maligno (SNM):*

Se han notificado casos muy raros de SNM asociados al tratamiento con donepezilo, especialmente en pacientes que también están recibiendo tratamiento concomitante con antipsicóticos. El SNM es un trastorno que puede poner en peligro la vida caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la consciencia y elevación de la creatina fosfoquinasa sérica. Otros signos pueden ser mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. El tratamiento debe interrumpirse si algún paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM.

### ***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 vascolar (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 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 de 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, de insuficiencia de lactasa de Lapp (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, 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 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 hidrocloreto de donepezilo. Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo in vitro demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de la CYP3A4 y de la 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de hidrocloreto de donepezilo. Por lo tanto, éstos 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 ensayo en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de hidrocloreto de donepezilo en un 30% aproximadamente. Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de hidrocloreto 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. Hidrocloreto 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.

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 del uso de donepezilo en mujeres embarazadas

Estudios teratológicos llevados a cabo en ratas preñadas tratadas con dosis de hasta aproximadamente 80 veces la dosis humana y en conejas preñadas tratadas con dosis de hasta aproximadamente 50 veces la dosis humana no demostraron ninguna evidencia de potencial teratogénico. Sin embargo, en un estudio en ratas preñadas a las que se les administró aproximadamente 50 veces la dosis en humanos desde el día 17 de la gestación hasta el día 20 post-parto, hubo un ligero incremento de los nacidos muertos y un leve descenso de la supervivencia de las crías en el día 4 post-parto. No se observó ningún efecto en la siguiente dosis más baja ensayada de aproximadamente 15 veces la dosis en humanos. El riesgo potencial para humanos es desconocido. Donepezilo comprimidos recubiertos con película no debe usarse en el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si hidrocloreto 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 hidrocloreto de 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 puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis.

La influencia de donepezilo 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.

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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

| <b>Clasificación según órgano sistema</b>    | <b>Muy frecuentes</b> | <b>Frecuentes</b>                                     | <b>Poco frecuentes</b> | <b>Raras</b>              | <b>Muy raras</b>              |
|--|-----------------------|---|------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                  |                       | Resfriado común                                       |                        |                           |                               |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición |                       | Anorexia  |                        |                           |                               |
| Trastornos psiquiátricos                     |                       | Alucinaciones**<br>Agitación**<br>Conducta agresiva** |                        |                           |                               |
| Trastornos del sistema nervioso              |                       | Síncope*<br>Mareo                                     | Convulsiones*          | Síntomas extrapiramidales | Síndrome neuroléptico maligno |

|  |                   |                               |   |   |   |
|--|-------------------|-------------------------------|---|---|---|
|  |                   | Insomnio                      |   |   |   |
| Trastornos cardiacos   |                   |                               | Bradycardia   | Bloqueo sinoauricular y aurículoventricular | Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma |
| Trastornos gastrointestinales  | Diarrea<br>Nausea | Vómitos<br>Malestar abdominal | Hemorragia gastrointestinal y úlcera gástrica y duodenal                  |   |   |
| Trastornos hepatobiliares  |                   |                               |   | Alteración hepática incluida hepatitis***   |   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo  |                   | Erupción<br>Prurito           |   |   | Rabdomiólisis****   |
| Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y trastornos óseos             |                   | Calambres musculares          |   |   |   |
| Trastornos renales y urinarios   |                   | Incontinencia urinaria        |   |   |   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración                    | Cefalea           | Fatiga<br>Dolor               |   |   |   |
| Exploraciones complementarias  |                   |                               | Pequeño aumento en la concentración sérica de creatinina quinasa muscular |   |   |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos |                   | Accidentes incluidas caídas   |   |   |   |

\*En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debe considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardíaco o de pausas sinusales prolongadas (ver sección 4.4).

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

### **4.9. Sobredosis**

La mediana estimada de la dosis letal de hidrocloreuro de donepezilo, tras la administración de una dosis única oral 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 la sobredosificación con 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 son coadministrados con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato. No se sabe si donepezilo clorhidrato 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, donepezilo; código ATC: N06DA02.

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

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 estable (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 hidrocloreuro de donepezilo está

relacionada con los cambios en la ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos selectivos de la cognición. El potencial de hidroclicloruro 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, se realizó un análisis a la conclusión de seis meses de tratamiento con hidroclicloruro 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 de la función cognitiva), 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 CDR-ADL

| Grupo tratado con: | % Respuesta                                     |                              |
|--------------------|---|------------------------------|
|                    | Población por intención de tratamiento<br>n=365 | Población evaluable<br>n=352 |
| Placebo            | 10%   | 10%                          |
| Donepezilo 5 mg    | 18% *   | 18% *                        |
| 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 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 en el estado estable, las concentraciones plasmáticas de hidroclicloruro de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día.

Los alimentos no afectaron a la absorción de hidroclicloruro 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 donepezilo clorhidrato <sup>14</sup>C-radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperarse. Esto indica que hidrocloreto de donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

## Metabolismo/Excreción

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 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 hidrocloreto de donepezilo y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

Las concentraciones plasmáticas de donepezilo descienden 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 de hidrocloreto de donepezilo. La farmacocinética 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.

### **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). 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 estable. 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**

#### *Núcleo del comprimido*

lactosa monohidrato  
celulosa microcristalina  
almidón de maíz  
estearato de magnesio.

#### *Recubrimiento*

alcohol polivinílico  
dióxido de titanio (E171)  
macrogol 3350  
talco  
óxido de hierro amarillo (sintético) solo para los comprimidos de 10 mg.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

36 meses

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister (PVC/Al) y frasco de PE con tapón de PE  
Donepezilo Tarbis se presenta en envases de 28 y 50 (envase clínico) comprimidos recubiertos con película..

### **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**

TARBIS FARMA, S.L.  
Gran Vía Carlos III, 94  
08028 Barcelona (España)

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

Donepezilo Tarbis 5mg: 75013  
Donepezilo Tarbis 10mg: 75014

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

Fecha de la primera autorización: 21/11/2011

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

Diciembre 2021