

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donepezilo TecniGen 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Donepezilo TecniGen 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido contiene 10 mg de hidrocloreuro de donepezilo, equivalente a 9,12 mg de donepezilo base.

#### Composición cualitativa y cuantitativa

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Excipiente(s) con actividad conocida:

Donepezilo TecniGen 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido contiene 182,50 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Donepezilo TecniGen 10 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos redondos, biconvexos y de color amarillo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Donepezilo TecniGen 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). Donepezilo TecniGen 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. 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 estacionario de hidrocloreuro de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de Donepezilo TecniGen 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 especializado en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo a las directrices aceptadas (ej, DSM IV, ICD 10). El tratamiento con donepezilo sólo debe iniciarse si hay un cuidador disponible, el cual vigilará periódicamente la ingesta del medicamento por parte del 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 posológica similar en pacientes con insuficiencia renal ya que el aclaramiento del hidrocloreuro de donepezilo no se ve afectado por esta condición.

Debido al posible aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2), debe llevar a cabo una escalada de la dosis en función de la tolerabilidad individual. No existen datos de pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### 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 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 enfermedad de Alzheimer grave, con otros tipos de demencia, no con otros tipos de deterioro de la memoria (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 (por ejemplo, bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome de seno enfermo” u otros trastornos de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Se han notificado casos de síncope y de convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco o 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 de forma concomitante fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), deben ser monitorizados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los ensayos clínicos con donepezilo no demostraron un incremento, con relación al placebo, en la incidencia de úlceras pépticas o de hemorragias gastrointestinales.

*Trastornos 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.

*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 han notificado casos de SNM, una patología que puede amenazar la vida, ocurre en muy raras ocasiones en asociación a donepezilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos de forma concomitante. El SNM se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, conciencia alterada y niveles de creatinfosfoquinasa elevados en suero. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, el tratamiento 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 concomitante de donepezilo con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas o agonistas del sistema colinérgico.

*Insuficiencia hepática grave:* No existen datos de pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Mortalidad en ensayos clínicos en demencia vascular

Se llevaron a cabo tres ensayos clínicos de 6 meses de duración que estudiaban personas 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 ensayo, las tasas de mortalidad fueron de 2/198 (1,0%) para el hidrocloreuro de donepezilo de 5 mg, 5/206 (2,4%) en el hidrocloreuro de donepezilo de 10 mg y 7/199 (3,5%) en el placebo. En el segundo ensayo, las tasas de mortalidad fueron de 4/208 (1,9%) en el hidrocloreuro de donepezilo de 5 mg, de 3/215 (1,4%) en el hidrocloreuro de donepezilo de 10 mg y de 1/193 (0,5%) en el placebo. En el tercer ensayo, las tasas de mortalidad fueron de 11/648 (1,7%) en el hidrocloreuro de donepezilo de 5 mg y de 0/326 (0%) en el placebo. La tasa de mortalidad para los tres ensayos VaD combinados en el grupo del hidrocloreuro de

donepezilo (1,7%) fue numéricamente más alta 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 tomaban tanto hidrocloreto de donepezilo como placebo parecen ser debidas a varias causas relacionadas con lo vascular, lo que podría esperarse en 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 de hidrocloreto de donepezilo respecto al placebo. En ensayos agrupados sobre la enfermedad 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.

#### 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**

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 del hidrocloreto de donepezilo. Los estudios de interacción del medicamento llevados a cabo in vitro muestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de la CYP3A4 y de la 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo del hidrocloreto 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 hidrocloreto de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de hidrocloreto de donepezilo alrededor de un 30% aproximadamente. Los inductores enzimáticos, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de hidrocloreto de donepezilo. Dado que la magnitud del efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución. El hidrocloreto 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 antagonistas 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 el uso de donepezilo en mujeres embarazadas.

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

Donepezilo TecniGen no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea claramente necesario.

### Lactancia

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

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

Donepezilo tiene una influencia leve o moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La enfermedad de Alzheimer puede provocar deterioro en la capacidad para conducir o compromete la capacidad de utilizar máquinas. Además, donepezilo puede inducir a 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.

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 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 ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ) y frecuencia no conocida, no pueden estimarse a partir de los datos disponibles.

<b>Clasificación según órgano sistema</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Infecciones e infestaciones		Resfriado común				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia				
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones* * Agitación** Conducta agresiva** Sueños anormales y				Libido aumentada, hipersexualidad

		pesadillas**				
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareo Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno	Pleurotótonos (síndrome de Pisa)
Trastornos cardíacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular Bloqueo auriculoventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Vómitos Molestia abdominal	Hemorragia gastrointestinal Úlcera gástrica y duodenal			
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática que incluye hepatitis***		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito				
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y trastornos óseos		Calambres musculares			Rabdomiólisis	
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria				
Trastornos generales y	Cefalea	Fatiga Dolor				

alteraciones en el lugar de administración						
Exploraciones complementarias			Pequeño aumento en la concentración sérica de creatinina y quinasa muscular			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Accidentes, incluidas caídas				

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

\*\* Casos de alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, agitación y conducta agresiva se han resuelto mediante la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

\*\*\* En casos de alteración hepática inexplicada, debe considerarse la retirada de donepezilo.

- Se ha notificado la aparición de rhabdomiólisis 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](http://www.notificaram.es).

#### 4.9. Sobredosis

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

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

Como en cualquier caso de sobredosificación, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como antídotos en caso de sobredosis por donepezilo. Se recomienda administrar una inyección intravenosa de sulfato de atropina de forma titulada: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg i.v., con dosis posteriores basadas en la respuesta clínica. Se han comunicado respuestas atípicas en la tensión arterial y en la frecuencia cardiaca con otros colinomiméticos cuando se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato. Se desconoce si hidrocloreto de donepezilo y/o sus metabolitos pueden ser eliminados mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos anti-demencia, anticolinesterasas.

Código ATC: N06DA02

Donepezilo TecniGen es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. Donepezilo TecniGen 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.

#### Enfermedad de Alzheimer

En pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en los ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5 mg o de 10 mg de donepezilo produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado de equilibrio (medida en la membrana de eritrocitos) del 63,3% 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 hidrocloreto de donepezilo está relacionada con los cambios en las ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos seleccionados de la cognición. El potencial del hidrocloreto de donepezilo para alterar el curso de la neuropatología subyacente no ha sido estudiado. Por tanto no se puede considerar que Donepezilo TecniGen tenga algún efecto sobre el progreso de la enfermedad.

Se ha investigado la eficacia del tratamiento con donepezilo en cuatro ensayos controlados con placebo, 2 de 6 meses de duración y 2 de un año de duración.

En el ensayo clínico de 6 meses, al finalizar el tratamiento con hidrocloreto 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 de un cuidador (una medida de función global) y la subescala de actividades de la vida diaria de la escala de 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 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 cl



	% Respuesta población por intención de tratar n=365	% Respuesta 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 de dosis pendiente estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes que se les consideró que respondieran 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 la fase terminal de disposición 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 de un día.

Los alimentos no afectaron a la absorción de donepezilo.

### Distribución

Aproximadamente el 95% 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 donepezilo en diferentes tejidos corporales no ha sido estudiada definitivamente. Sin embargo, en un estudio de equilibrio de masas llevado a cabo en varones sanos, a las 240 horas de la administración de una dosis única de 5 mg de hidrocloreuro de donepezilo 14C-radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

### Metabolismo o Biotransformación

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-desmetildonepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidrocloreuro de donepezilo), como donepezil-cis-N-óxido (9%), como 5-O-desmetildonepezilo (7%) y como conjugado glucoronido del 5-O-desmetildonepezilo (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 la heces, indicando que la biotransformación y la eliminación urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de hidrocloreuro 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, raza y el hábito de fumar no tienen una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas 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 leve a moderada tienen incrementadas las concentraciones de donepezilo en el estado de equilibrio; AUC media alrededor de 48% y Cmax 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 causó 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 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.

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  
Celulosa microcristalina  
Hidroxipropilcelulosa  
Estearato magnésico  
Almidón de maíz.

#### *Recubrimiento*

Talco  
Macrogol 400  
Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (dosis de 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**

Blisters transparentes de PVC+PVdC/Aluminio.

Envases de 28 ó 56 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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**

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.

Avda. de Bruselas, 13, 3º D.

28108 Alcobendas (Madrid) ESPAÑA

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

Donepezilo TechniGen 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 75.217

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

Diciembre de 2011

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

Julio 2022