

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de hidrocloreuro de donepezilo (como monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de hidrocloreuro de donepezilo (como monohidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película de 5 mg contiene 57 mg de lactosa (como monohidrato)

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg contiene 114 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Donepezilo ratio 5 mg: comprimidos recubiertos con película, blancos o casi blancos, redondos, biconvexos, marcados con “DN 5” en una cara.

Donepezilo ratio 10 mg: comprimidos recubiertos con película, amarillos, redondos, biconvexos y marcados con “DN 10” en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

Adultos/Pacientes de edad avanzada

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administrados una vez al día). Donepezilo ratio debe tomarse por la noche, justo antes de acostarse. El tratamiento debe continuarse 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. En base a la respuesta clínica del tratamiento con 5 mg/día de donepezilo durante un mes, la dosis puede aumentarse a 10 mg/día (administrados una vez al día).

La dosis diaria máxima recomendada es 10 mg. No se han estudiado dosis mayores de 10 mg/día en ensayos clínicos.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especializado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe realizarse de acuerdo a la clasificación aceptada de enfermedades (tales como DSM IV, ICD 10). El tratamiento con donepezilo sólo debe iniciarse si se dispone de un cuidador que vigilará periódicamente la ingesta del medicamento por parte del paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de hidrocloreuro 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 al tratamiento.

Se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos tras la interrupción del tratamiento con donepezilo.

### *Insuficiencia renal y hepática*

La dosis en pacientes con insuficiencia renal no difiere de la general, debido a que el aclaramiento de hidrocloruro de donepezilo no se ve afectado.

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

### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de Donepezilo ratio en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

## **4.3. Contraindicaciones**

Donepezilo ratio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a donepezilo hidrocloruro, derivados de piperidina o algunos de los excipientes utilizados en la formulación enumerados 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*

Hidrocloruro de 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). Esto puede constituir un riesgo particularmente importante en pacientes con “síndrome del seno enfermo” o con otros trastornos de la conducción cardíaca supraventricular, tales como el bloqueo sinoatrial o atrioventricular.

Se han notificado casos de pérdida de conciencia y de convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco y 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).

### *Procesos gastrointestinales*

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa o que estén recibiendo de forma concomitante AINEs, deben ser cuidadosamente controlados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los ensayos clínicos con donepezilo no han mostrado un incremento con relación al placebo en la incidencia de úlceras pépticas o de hemorragias gastrointestinales.

### *Procesos genitourinarios*

Aunque no se han observado en los ensayos clínicos con donepezilo, los colinominéticos pueden causar la obstrucción 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 potencial capacidad de exacerbar o inducir síntomas

extrapiramidales.

### ***Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)***

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y elevación de los niveles séricos de creatina-fosfoquinasa, se ha notificado que ocurre muy rara vez en asociación con donepezilo, particularmente en pacientes tratados concomitantemente con antipsicóticos. Otros signos pueden ser 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 se debe interrumpir el tratamiento.

### ***Procesos pulmonares***

Debido a su acción colinomimética, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad obstructiva pulmonar. Debe evitarse la administración concomitante de donepezilo con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa u otros agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

### ***Insuficiencia hepática grave***

No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### ***Mortalidad en ensayos clínicos en demencia vascular***

Se llevaron a cabo tres ensayos clínicos de 6 meses de duración estudiando personas que cumplían con el criterio NINDS-AIREN por posible o probable demencia vascular (VaD). Los criterios NINDSAIREN están designados para identificar pacientes cuya demencia parece ser debida únicamente a causas vasculares y para excluir a pacientes con enfermedad de Alzheimer. En el primer ensayo, la tasa de mortalidad fue 2/198 (1,0%) para 5 mg de hidrocóloruro de donepezilo, 5/206 (2,4%) para 10 mg de hidrocóloruro de donepezilo y 7/199 (3,5%) para placebo. En el segundo ensayo, la tasa de mortalidad fue 4/208 (1,9) % para 5 mg de hidrocóloruro de donepezilo, 3/215 (1,4%) para 10 mg de hidrocóloruro de donepezilo y 1/193 (0,5%) para placebo. En el tercer ensayo, la tasa de mortalidad fue 11/648 (1,7) % para 5 mg de hidrocóloruro de donepezilo, 0/326 (2,4%) para placebo. La tasa de mortalidad combinada para los tres ensayos VaD en el grupo de hidrocóloruro de donepezilo (1,7%), fue numéricamente mayor que en el grupo placebo (1,1%), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en pacientes tomando hidrocóloruro de donepezilo o placebo ocurrieron como resultado de diversas causas vasculares, que puede esperarse en la población anciana con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los efectos vasculares graves mortales y no mortales no mostró diferencia en la tasa de incidencia en el grupo de hidrocóloruro de donepezilo en relación con el grupo placebo. En ensayos agrupados de la enfermedad de Alzheimer (n= 4.146), y cuando estos ensayos de la enfermedad de Alzheimer se agruparon con otros ensayos de demencia incluyendo ensayos sobre demencia vascular (total n= 6.888), la tasa de mortalidad en el grupo placebo excedió numéricamente respecto al grupo de hidrocóloruro de donepezilo.

### ***Excipientes***

#### ***Lactosa***

Este medicamento 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.

#### ***Sodio***

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

Hidrocloruro de donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhibe el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina o digoxina en humanos. La administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta al metabolismo de hidrocloruro de donepezilo.

Estudios *in vitro* han mostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción la 2D6 están involucradas en el metabolismo de donepezilo. Los estudios de interacción del medicamento llevados a cabo *in vitro* muestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores del CYP3A4 y 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores del CYP3A4, tales como itraconazol y eritromicina, e inhibidores del CYP2D6, como fluoxetina, podrían inhibir el metabolismo de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de donepezilo alrededor de un 30%.

Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol, pueden reducir los niveles de donepezilo. Dado que la magnitud del efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos medicamentos deben realizarse con precaución.

Hidrocloruro de donepezilo tiene el potencial de interferir con otros medicamentos que presentan 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)

#### Población pediátrica

Se han realizado sólo en adultos estudios de interacción.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso del hidrocloruro de donepezilo en mujeres embarazadas.

Estudios en animales no han mostrado efecto teratogénico pero han mostrado toxicidad peri y postnatal (ver sección 5.3). El riesgo potencial para humanos es desconocido.

No debe utilizarse hidrocloruro de donepezilo durante el embarazo excepto que sea claramente necesario.

##### Lactancia

Hidrocloruro de donepezilo se excreta en la leche de ratas. No se sabe si hidrocloruro 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 hidrocloruro de donepezilo no deben dar lactancia natural.

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

Hidrocloruro de donepezilo tiene una influencia leve o moderada en 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 fatiga, mareos, somnolencia, y calambres musculares principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis.

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, dolor de cabeza, 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 ( $\geq 1/10$ ), 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).

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	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** Pesadillas y sueños anormales**				
Trastornos del sistema nervioso		Síncope*, mareos, insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome Neuroléptico Maligno	
Trastornos cardiacos			Bradicardia	Bloqueo sinoatrial, bloqueo atrioventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Vómitos, molestias abdominales	Hemorragia gastrointestinales, úlceras gástrica y duodenal			
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática que incluye hepatitis***		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash, prurito				

<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Calambres musculares			Rabdomiolisis****	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Incontinencia urinaria				
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Dolor de cabeza	Fatiga, dolor				
<b>Exploraciones complementarias</b>			Pequeño incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular			
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		Accidentes. incluidas caídas				

\* En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debe considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas

\*\* Los casos de alucinaciones, pesadillas y sueños anormales, 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 rabdomiolisis 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 nacional de notificación.

#### 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. 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 (por ejemplo: atropina) pueden ser utilizados como antídotos en caso de sobredosis. Se recomienda administrar una inyección intravenosa de sulfato de atropina de forma titulada en función de la respuesta: 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 colinómiméticos cuando son coadministrados con anticolinérgicos cuaternarios como el



glucopirrolato. No se sabe si hidrocloreto 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  
 Hidrocloreto de donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. Hidrocloreto de donepezilo es *in vitro* un inhibidor más de 1.000 veces más potente de esta enzima 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 ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5 mg y 10 mg de hidrocloreto 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 hidrocloreto de donepezilo está relacionada con los cambios en la ADAS-cog (una escala sensible que examina aspectos selectivos de la cognición). El potencial de hidrocloreto 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 de 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.

El análisis de 6 meses de tratamiento con donepezilo se realizó utilizando una combinación de tres criterios de eficacia del medicamento: la ADAS-cog ( una medida del desarrollo cognitivo), una entrevista clínica basada en la impresión del cuidador (CIBIC) (una medida de la función global), y en 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.

	Pacientes con respuesta (% de respuesta)	
	Grupo total de tratamiento (intención de tratar) n = 365	Pacientes evaluados 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 (AUC) se incrementan en proporción a la dosis. La semivida de eliminación es aproximadamente de 70 horas; por lo tanto, la administración de dosis únicas diarias 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.

La toma de alimentos no afectó la absorción de hidroclicloruro de donepezilo.

### Distribución

Aproximadamente el 95% de hidroclicloruro de donepezilo se une a las proteínas plasmáticas. No se conoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepezilo. La distribución de hidroclicloruro de donepezilo en diferentes tejidos corporales no ha sido estudiada definitivamente. Sin embargo, en un estudio llevado a cabo en varones voluntarios sanos, a las 240 horas de la administración de una dosis única de 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo 14 C-radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que hidroclicloruro de donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

### Metabolismo o Biotransformación

Hidroclicloruro 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 hidroclicloruro de donepezilo 14 C-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidroclicloruro de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la hidroclicloruro de donepezilo), como donepezilo-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 hidroclicloruro 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 hidroclicloruro de donepezilo. La farmacocinética de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios ancianos sanos o en pacientes con la enfermedad de Alzheimer.

Sin embargo los niveles plasmáticos medios de los pacientes concuerdan estrechamente con los de los voluntarios sanos jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada han aumentado las concentraciones de donepezilo en el estado estacionario; el AUC una media del 48% y la C<sub>max</sub> una media de 39% (ver sección 4.2).

## 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). Hidroclicloruro de 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.



Hidrocloruro 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 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:

Almidón de maíz

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Almidón glicolato sódico, tipo A

Sílice coloidal anhidra

Estearato magnésico

Recubrimiento:

Opadry II OY-L-28900 blanco que consiste en:

Lactosa monohidrato

Hipromelosa 15cp

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol 4000

Opadry II 31F32561 amarillo que consiste en:

Lactosa monohidrato

Hipromelosa 15cp

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol 4000

Óxido de hierro amarillo (E-172).

### **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**

Blíster lámina de aluminio, lámina OPA 25µm/Al 45µm/PVC60 µm)

Formatos: 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ó 120 comprimidos.

Envases calendario: 7, 28, 56, 84 ó 98 comprimidos.

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**

Teva Pharma, S.L.U.

Anabel Segura 11, Edificio Albatros B 1ª planta

28108 Alcobendas, Madrid (España)

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

Donepezilo ratio 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:  
Donepezilo ratio 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

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

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

Enero 2022