

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donepezilo Flas Aristo 5 mg comprimidos bucodispersables EFG  
Donepezilo Flas Aristo 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable de Donepezilo Flas Aristo 5 mg contiene 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo (equivalente a 4,56 mg de donepezilo).

Cada comprimido bucodispersable de Donepezilo Flas Aristo 10 mg contiene 10 mg de hidroclicloruro de donepezilo (equivalente a 9,12 mg de donepezilo).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Donepezilo Flas Aristo 5 mg son comprimidos redondos, de color amarillo, planos con bordes biselados, marcados con “CL 31” por una cara y lisos por la otra cara.

Donepezilo Flas Aristo 10 mg son comprimidos redondos, de color amarillo, planos con bordes biselados, marcados con “CL 32” por una cara y lisos por la otra cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Donepezilo Flas Aristo 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 en una sola dosis al día). Donepezilo Flas Aristo comprimidos bucodispersables 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. El comprimido debe situarse en la lengua y dejar que se disuelva antes de ingerirlo con o sin agua, conforme prefiera el paciente. 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 hidroclicloruro de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de Donepezilo Flas Aristo comprimidos bucodispersables 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 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 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.

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

#### Insuficiencia renal y hepática:

Se puede seguir una pauta posológica similar y dosis similar en pacientes con insuficiencia renal, ya que el aclaramiento de 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 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 Flas Aristo comprimidos bucodispersables en niños.

### **4.3. Contraindicaciones**

Donepezilo Flas está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a hidrocloreuro de donepezilo, derivados de piperidina, o a alguno de los excipientes de este medicamento.

### **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 u 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 (por ejemplo bradicardia). El riesgo potencial de esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome del seno enfermo” o con otros trastornos de la conducción cardíaca supraventricular, tales como el 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 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 (hipocalcemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

*Trastornos gastrointestinales:* Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa o que estén recibiendo de forma concomitante antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), deben ser monitorizados para detectar 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.

*Trastornos genitourinarios:* Aunque no se han observado en los ensayos clínicos con donepezilo, los colinomiméticos pueden causar la obstrucción 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 potencial de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) es un trastorno potencialmente mortal que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la consciencia y aumento de los niveles séricos de creatinina fosfoquinasa. Otros síntomas adicionales pueden ser mioglobinuria (rabdomioliosis) e insuficiencia renal aguda.

El Síndrome Neuroléptico Maligno se ha asociado muy raramente con donepezilo, particularmente en pacientes que toman de manera concomitante otros antipsicóticos.

Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se debe suspender el tratamiento con donepezilo.

*Trastornos 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, 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 NINDS-AIREN 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 hidrocloreto de donepezilo, 5/206 (2,4%) para 10 mg de hidrocloreto 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 hidrocloreto de donepezilo, 3/215 (1,4%) para 10 mg de hidrocloreto 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 hidrocloreto de donepezilo, 0/326 (0%) para placebo. La tasa de mortalidad combinada para los tres ensayos VaD en el grupo de hidrocloreto 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 hidrocloreto de donepezilo o placebo ocurrieron como resultado de diversas causas vasculares, que pueden esperarse en la población de edad avanzada en 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 hidrocloreto 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= 6888), la tasa de mortalidad en los grupos placebo excedió en número al grupo de hidrocloreto de donepezilo.

#### 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 de digoxina o cimetidina no afecta al metabolismo de hidrocloreto 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 CYP2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de donepezilo. Por tanto, éstos y otros inhibidores del CYP3A4, tales como itraconazol y eritromicina, e inhibidores del CYP2D6, como la 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. Hidrocloreto 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)

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

##### *Embarazo*

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

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

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

## Lactancia

### *Lactancia*

Donepezilo se excreta en la leche de ratas. No se sabe si hidrocloreto de donepezilo se elimina en la leche materna humana y no se han hecho estudios en mujeres en período de lactancia. Las mujeres en periodo de lactancia no deben tomar donepezilo.

### **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, 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 clasificadas 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).

<b>Clasificación de órganos del sistema de MedRA</b>	<b>Muy frecuente</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** Comportamiento agresivo** Sueños anormales y pesadillas				Libido aumentada, hipersexualidad
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareos, Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno	Pleurotótonos (síndrome de Pisa)
Trastornos cardiacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular, Bloqueo		Taquicardia ventricular polimórfica,

				auriculoventricular		incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas	Vómitos, Molestias abdominales	Hemorragia gastrointestinal, Úlceras gástrica y duodenal			
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática que incluye hepatitis***		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash, Prurito				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres musculares			<u>Rabdomiólisis</u> ****	
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria				
Trastornos generales y alteración en el lugar de administración	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor				
Exploraciones complementarias			Pequeño incremento en la concentración sérica de la creatinina 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 pausas sinusales prolongadas (ver sección 4.4)

\*\* Las notificaciones de alucinaciones, agitación, sueños anormales, pesadillas y conducta agresiva se han resuelto al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento

\*\*\* En casos de disfunción hepática de origen desconocido, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Donepezilo Flas.

\*\*\*\* 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.

#### 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.

##### Síntomas

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.

##### Tratamiento

Como en cualquier caso de sobredosificación, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios 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 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 cardiaca con otros colinomiméticos cuando son coadministrados con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato. No se sabe si hidrocloreuro 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; 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.

##### Enfermedad de Alzheimer

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 hidrocloreuro de donepezilo, produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado estacionario (medida en la membrana de eritrocitos) del 63,6% y del 77,3% respectivamente, cuando se 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 hidrocloreuro de donepezilo para alterar el curso de la neuropatía subyacente no

ha sido estudiado. Por tanto no se puede considerar que hidroclicloruro de donepezilo tenga ningún efecto sobre el progreso de la enfermedad.

La eficacia del tratamiento con el hidroclicloruro 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.

En los ensayos de 6 meses de duración, se realizó un análisis al concluir el tratamiento con hidroclicloruro de donepezilo 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-plus) (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-plus  
                           No deterioro en la CDR-ADL (subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia)

Grupo tratado con:	% Respuesta	
	Población por intención de tratar N=365	Población evaluable n=352
Placebo	10%	10%
Hidroclicloruro de donepezilo 5 mg	18% **	18% **
Hidroclicloruro de donepezilo 10 mg	21% **	22% ***

\*\*p<0,05  
\*\*\*p<0,01

Hidroclicloruro de 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 a las 3 ó 4 horas tras la administración oral.

Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva (AUC) se incrementan en proporción a 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 estacionario. La aproximación al estado estacionario se alcanza en el intervalo de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez se alcanza el estado estacionario, 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 hidrocloreto de donepezilo.

### Distribución

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

### Metabolismo o Biotransformación

Hidrocloreto de donepezilo se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 dando lugar a 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 de edad avanzada sanos o en pacientes con 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 tienen incrementadas las concentraciones de donepezilo en el estado estacionario; el AUC una media alrededor del 48% y la C<sub>max</sub> una 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 otros efectos aparte de los efectos farmacológicos previstos, consistentes con su acción colinomimética (ver sección 4.9). Hidrocloreto 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 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.

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 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**

Manitol (E-421)  
Crospovidona  
Sucralosa  
Cloruro sódico  
Estearato de magnesio  
Óxido de hierro amarillo (E-172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

24 meses.

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Donepezilo Flas Aristo 5 mg comprimidos se presenta en blísters de aluminio/aluminio o PVC/PE/PVDC-aluminio, conteniendo 28, 56 ó 120 (envase clínico) comprimidos.  
Donepezilo Flas Aristo 10 mg comprimidos se presenta en blísters de aluminio/aluminio o PVC/PE/PVDC-aluminio, conteniendo 28, 56 ó 120 (envase clínico) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aristo Pharma Iberia, S.L.

C/ Solana, 26  
28850, Torrejón de Ardoz  
Madrid. España

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

Donepezilo Flas Aristo 5 mg comprimidos bucodispersables; N° Reg. 76895  
Donepezilo Flas Aristo 10 mg comprimidos bucodispersables; N° Reg. 76901

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre de 2012  
Fecha de la renovación de la autorización: Mayo 2017

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

Septiembre 2022