

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donepezilo Pensa 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG.  
Donepezilo Pensa 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### 5 mg:

Cada comprimido contiene 5,26 mg de hidrocloreuro de donepezilo, equivalente a 5 mg de donepezilo.  
Excipientes con efecto conocido: lactosa aprox. 87,51 mg por comprimido.

#### 10 mg:

Cada comprimido contiene 10,52 mg de hidrocloreuro de donepezilo, equivalente a 10 mg de donepezilo.  
Excipientes con efecto conocido: lactosa aprox. 175,02 mg por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

#### 5 mg:

Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, circulares, de color amarillo y con el texto “RC25” en una cara.

#### 10 mg:

Comprimidos recubiertos con película, en forma de cápsula, ranurados en ambas caras, de color amarillo y con el texto “RC&26” en ambos lados de la ranura de una cara.  
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Los comprimidos de donepezilo están indicados en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave.  
En la sección 4.4 se incluyen advertencias y precauciones especiales de empleo en esta indicación.

#### 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 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 Pensa 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 de equilibrio 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/día (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 posológica similar en pacientes con insuficiencia renal ya que el aclaramiento del hidrocloreto de donepezilo no está afectado por esta enfermedad.

Debido a un posible incremento de la exposición en insuficiencia hepática de intensidad leve a moderada (ver sección 5.2), el incremento de la dosis debe realizarse de acuerdo a la tolerabilidad individual.

No existen datos de pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### **Población pediátrica:**

No se recomienda el uso de donepezilo en niños.

### **4.3. Contraindicaciones**

Donepezilo Pensa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a hidrocloreto de donepezilo, a derivados de la piperidina, o a alguno de los excipientes de este medicamento incluidos en la sección 6.1.

Donepezilo Pensa 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 (ej. DSM IV, ICD 10). El tratamiento con donepezilo solo debe iniciarse si hay un cuidador disponible, el 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).

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

Se han notificado casos de síncope y de convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes después de la comercialización (ver secciones 4.5 y 4.8). Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente o que tengan antecedentes familiares de esta afección, en pacientes tratados con medicamentos que afectan al intervalo QTc o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente (p. ej., insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

*Trastornos gastrointestinales:* Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma concomitante, deben ser controlados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los estudios clínicos con donepezilo no demostraron un incremento, con relación al placebo, en la incidencia de úlceras pépticas o de hemorragias gastrointestinales.

*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.

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una enfermedad que puede amenazar potencialmente la vida del paciente y se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, consciencia alterada y niveles elevados de creatin-fosfoquinasa sérica (CPK); pueden aparecer otros signos como mioglobinuria (rabdomiolisis) y fallo renal agudo.

En raras ocasiones se han notificado casos de Síndrome neuroléptico maligno en asociación con Donepezilo, particularmente en pacientes tratados con antipsicóticos de forma concomitante.

Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de síndrome neuroléptico maligno, o presenta fiebre alta de origen desconocido sin otras manifestaciones clínicas de síndrome neuroléptico maligno, se debe interrumpir el tratamiento.

*Trastornos pulmonares:* Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva. Debe evitarse la administración de 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.

### ***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 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 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 hidrocloruro 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 hidrocloruro de donepezilo respecto al de placebo.

En estudios reunidos sobre la demencia de Alzheimer (n=4.146), y cuando estos estudios de la demencia de Alzheimer se unieron con otros estudios de demencia incluyendo los estudios de demencia vascular (total n=6.888), la tasa de mortalidad en los grupos placebo superaba numéricamente a la de los grupos del hidrocloruro de donepezilo.

#### Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, 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

Hidrocloruro 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 con digoxina, cimetidina, risperidona, carbidopa/levodopa o sertralina no afecta al metabolismo de hidrocloruro de donepezilo.

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

Según dos estudios *in vitro*, donepezilo muestra poca o ninguna evidencia de inhibición directa de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 en concentraciones clínicamente relevantes.

Los inductores enzimáticos, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles 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.

Hidrocloruro 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 suficientes sobre la utilización de donepezilo en mujeres embarazadas.

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

Donepezilo no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

##### Lactancia

Donepezilo se excreta en la leche de ratas. Se desconoce si hidrocloreto de donepezilo se elimina en la leche materna humana y no hay estudios en mujeres en período de lactancia. Por tanto, las mujeres que estén tomando 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 Pensa puede provocar mareos, somnolencia y calambres musculares principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis.

La influencia de Donepezilo Pensa 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.

Las reacciones adversas notificadas con una frecuencia mayor que como casos aislados se enumeran más abajo, por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación según órgano sistema	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* * Conducta agresiva* * Sueños anormales y pesadillas*				Libido aumentada  Hipersexualidad
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareo Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno	Pleurotótonos (síndrome de Pisa)
Trastornos cardiacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular y auriculoventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Nausea	Vómitos Malestar abdominal	Hemorragia gastrointestinal y úlcera gástrica y duodenal e Hipersecreción salival			
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática incluida hepatitis***		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres musculares			Rabdomiólisis ****	
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria				

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cefalea	Fatiga Dolor				
Exploraciones complementarias			Pequeño aumento en la concentración sérica de creatinín cinasa 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 cardiaco 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 del donepezilo.

\*\*\*\*Se ha notificado la aparición de rabiomólisis 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, Website: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### 4.9. Sobredosis

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

La sobredosis 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 una debilidad muscular en aumento, que podría conducir a la muerte si los músculos respiratorios están involucrados.

Como en cualquier caso de sobredosis, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como antidotos en la sobredosis 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. Se desconoce 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: Anticolinesterasas, fármacos anti-demencia. Código ATC: N06DA02.

Hidrocloreto de donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. Hidrocloreto de donepezilo *in vitro* es un inhibidor de esta enzima más de 1.000 veces más potente que de la butirilcolinesterasa, una enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central.

En pacientes con demencia de Alzheimer que participaron en los ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5 mg o 10 mg de donepezilo produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado de equilibrio (medida en la membrana de eritrocitos) del 63.6% y del 77.3% respectivamente, cuando se les practicaron medidas post-administración. Se ha demostrado que la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en los eritrocitos por el hidrocloreto de donepezilo está relacionada con los cambios en la 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 tenga algún efecto sobre el progreso de la enfermedad.

La eficacia del tratamiento con donepezilo ha sido investigada en cuatro ensayos controlados con placebo, 2 ensayos de 6 meses de duración y 2 ensayos de un año de duración.

En el ensayo clínico de 6 meses, al finalizar el tratamiento con donepezilo se realizó un análisis utilizando una combinación de tres criterios de eficacia: el ADAS-cog (una medida de la función cognitiva), la impresión clínica de cambio evaluada por un médico con la opinión del cuidador (una medida de la función global) y la subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia (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

	% Respuesta	
	Población por Intención de tratar n=365	Población evaluable n=352
Grupo Placebo	10%	10%
Grupo de Donepezilo 5 mg	18% *	18% *
Grupo de	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

### Características generales

#### *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 del curso del día.

El alimento no afectó la absorción de hidrocloreuro de donepezilo.

#### *Distribución*

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

#### *Metabolismo/Excreción*

Hidrocloreuro de donepezilo se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 hasta múltiples metabolitos, no todos ellos identificados. Tras la administración de una dosis única de 5 mg de hidrocloreuro de donepezilo  $^{14}\text{C}$ -radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidrocloreuro de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de donepezilo y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

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

El sexo, la raza y el hábito de fumar no tienen una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de hidrocloreuro 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  $C_{max}$  media alrededor del 39% (ver sección 4.2).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Numerosos ensayos en animales de experimentación han demostrado que este compuesto causa pocos efectos aparte de los efectos farmacológicos previstos, consistentes con su acción colinomimética (ver sección 4.9). Donepezilo no es mutagénico en ensayos de mutación de células de mamíferos o bacterianas. Se observaron algunos efectos clastogénicos *in vitro* a concentraciones claramente tóxicas para las células y más de 3.000 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.

Hidrocloruro de 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

Almidón de maíz sin gluten

Hidroxipropilcelulosa (E-463)

Celulosa microcristalina (E-460ii)

Carboximetilalmidón sódico

Estearato de magnesio (E-572)

#### **Recubrimiento**

Talco (E-553b)

Macrogol

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E-171)

Oxido de hierro amarillo (sintético) (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**

Los comprimidos van envasados en blísters.

Blister de PVC: lámina de PVC unida a una lámina de aluminio recubierta con laca.

Blister de PVdC/PVC: lámina de PVC recubierta con PVdC en la parte interior unida a una lámina de aluminio recubierta con laca.

El contenido de los envases es:

5 mg: 28 comprimidos y 50 comprimidos (envase clínico)

10 mg: 28 comprimidos y 50 comprimidos (envase clínico)

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**

Towa Pharmaceutical, S.A.  
C/ de Sant Martí, 75-97  
08107 Martorelles (Barcelona)  
España

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

Donepezilo Pensa 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69.891  
Donepezilo Pensa 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69.892

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

Junio 2008

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

[09/2022]