

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donepezilo Qualigen 5 mg comprimidos bucodispersables EFG  
Donepezilo Qualigen 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Donepezilo Qualigen 5 mg:

Cada comprimido contiene 5 mg de hidrocloreuro de donepezilo equivalente a 4,56 mg de donepezilo base.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 0,131 mg de glucosa (en maltodextrina procedente de maíz) y 0,33 µg de alcohol bencílico.

#### Donepezilo Qualigen 10 mg:

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

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 0,131 mg de glucosa (en maltodextrina procedente de maíz) y 0,33 µg de alcohol bencílico.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

El comprimido bucodispersable de Donepezilo Qualigen 5 mg es de color blanco, redondo y está grabado con "DO5" en una cara.

EL comprimido bucodispersable de Donepezilo Qualigen 10 mg es de color amarillo, redondo y está grabado con "DO10" en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Donepezilo Qualigen 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 por la noche, inmediatamente antes de acostarse). 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 debe mantenerse durante al menos un mes con el fin de permitir evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y para permitir que se alcancen las concentraciones del estado estable de hidrocloreuro de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de Donepezilo Qualigen 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 iniciarse y supervisarse 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 (por ejemplo: DSM IV, ICD 10).

El tratamiento con donepezilo solamente debe iniciarse si hay un cuidador disponible para que controle 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 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 a hidrocloreuro de donepezilo.

Tras la interrupción del tratamiento se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos de Donepezilo Qualigen.

#### *Insuficiencia renal y hepática*

Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia renal ya que el aclaramiento del hidrocloreuro de donepezilo no está afectado por esta enfermedad.

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 Qualigen en niños.

#### Forma de administración

Donepezilo Qualigen debe tomarse por vía oral, por la noche, justo 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 Qualigen por la mañana.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, hidrocloreuro de donepezilo, a derivados de la piperidina, o a alguno 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, 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.

#### Afecciones cardiovasculares:

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con "enfermedad del seno" u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Se han notificado casos de síncope y de convulsiones. Al estudiar 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).

#### 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 renales y urinarios:

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 del sistema nervioso:

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.

#### Trastornos respiratorios:

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 respecto a los pacientes que sufren insuficiencia hepática grave.

#### Mortalidad en los Ensayos Clínicos sobre Demencia Vascolar:

Se realizaron tres ensayos clínicos de 6 meses de duración para evaluar individuos que cumplieron los criterios NINDS-AIREN de probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIREN se han diseñado para identificar a los pacientes cuya demencia parece ser debida únicamente a causas

vasculares y para excluir a los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron 2/198 (1,0%) con hidroclicloruro de donepezilo 5 mg, 5/206 (2,4%) con hidroclicloruro de donepezilo 10 mg y 7/199 (3,5%) con placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron 4/208 (1,9%) con hidroclicloruro de donepezilo 5 mg, 3/215 (1,4%) con hidroclicloruro de donepezilo 10 mg y 1/193 (0,5%) con placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron 11/648 (1,7%) con hidroclicloruro de donepezilo 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de hidroclicloruro de donepezilo (1,7%) fue numéricamente mayor 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 tomaron hidroclicloruro de donepezilo o placebo parecen ser el resultado de varias causas vasculares relacionadas que se podrían esperar en esta población anciana con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares no mortales y mortales graves no mostró ninguna diferencia en la incidencia en el grupo de hidroclicloruro de donepezilo con relación a placebo.

En los estudios combinados para la enfermedad de Alzheimer (n=4146), y cuando estos estudios fueron combinados con los de demencia, que incluyeron los estudios de demencia vascular (total n=6888), la tasa de mortalidad en los grupos de placebo superó numéricamente a la tasa en los grupos de hidroclicloruro de donepezilo.

#### Excipientes

Este medicamento contiene glucosa. Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Puede producir caries.

Este medicamento contiene 0,33 microgramos de alcohol bencílico en cada comprimido. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. Pueden acumularse grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Pueden acumularse en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

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**

Hidroclicloruro 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 de hidroclicloruro 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 hidroclicloruro de donepezilo. Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo in vitro muestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de la CYP3A4 y de la CYP2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de Hidroclicloruro de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de la CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de la CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de hidroclicloruro de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de hidroclicloruro de donepezilo en un 30% aproximadamente. Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de hidroclicloruro 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. Hidroclicloruro de donepezilo potencialmente puede interferir con fármacos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene el

potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o fármacos beta bloqueantes que tienen efectos sobre la conducción cardíaca.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes con donepezilo. Se recomienda precaución cuando se utilice donepezilo en combinación con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc y puede ser necesaria la monitorización clínica (ECG). Algunos ejemplos son:

- Antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina)
- Antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol)
- Ciertos antidepresivos (p. ej., citalopram, escitalopram, amitriptilina)
- Otros antipsicóticos (p. ej., derivados de la fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona)
- Ciertos antibióticos (p. ej., claritromicina, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino)

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No existen datos adecuados del uso de donepezilo en mujeres embarazadas.

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 hidrócloruro 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 hidrócloruro de donepezilo no deben proporcionar lactancia natural.

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

La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar máquinas. Además, donepezilo puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. La influencia de donepezilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve o moderada. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con demencia para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

A continuación se relacionan las reacciones adversas que se han notificado en más de un solo caso aislado ordenadas por sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

<i>Clasificación Órganos Sistema</i>	<i>Muy Frecuent s</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Muy Raras</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Resfriado común				
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Anorexia				
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Alucinaciones** Agitación** Conducta agresiva** sueños anormales y pesadillas**				libido aumentado hipersexualidad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Síncope* Mareo Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales		pleurotónos (síndrome de P
<i>Trastornos cardíacos</i>			Bradicardia	Bloqueo seno- auricular Bloqueo aurículo- ventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo tors de pointes; prolongación d intervalo QT en electrocardiogr
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea Náuseas	Vómitos Alteración abdominal	Hemorragia gastrointestina l Úlceras gástrica y duodenal			
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Alteración hepática incluyendo hepatitis***		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción Prurito				
<i>Trastornos musculoesquelético s y del tejido conjuntivo</i>		Calambres musculares			Rabdomiólisis****	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Incontinencia urinaria				
<i>Trastornos generales y alteración en el lugar de administración</i>	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor				

<i>Exploraciones complementarias</i>			Pequeño aumento en la concentración plasmática de la creatininkinas a muscular			
<i>Lesiones traumáticas e intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Accidentes, incluidas caídas				

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

\*\*Las notificaciones de alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, agitación y conducta agresiva se han resuelto con una reducción de la dosis o suspendiendo el tratamiento.

\*\*\*En casos de disfunción hepática inexplicada, debe considerarse la suspensión del tratamiento con Donepezilo Qualigen.

\*\*\*\* Se ha notificado la aparición de rabdomiólisis con independencia del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha relación temporal con el inicio del tratamiento con donepezilo o el aumento de la dosis.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 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, es decir, aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10mg/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 tales como la atropina pueden ser utilizados como antídotos en la

sobredosificación 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 cardíaca 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 antidecencia; 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 1000 veces más potente de esta enzima que de la butirilcolinesterasa, una enzima que se encuentra principalmente fuera del sistema nervioso central.

En pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en los ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5mg y 10mg de hidrocloreto 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 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 hidrocloreto de donepezilo tenga ningún efecto sobre el progreso de la enfermedad.

La eficacia del tratamiento con hidrocloreto 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 clínicos de 6 meses de duración se realizó un análisis al finalizar el tratamiento con donepezilo utilizando una combinación de tres criterios de eficacia: la subescala cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog) (una medida de la función cognitiva), la impresión clínica global de cambio evaluada por un médico con la opinión del cuidador (CIBIC-plus) (una medida de la función global) y la subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia (CDR-ADL) (una medida de la capacidad en las relaciones sociales, en el hogar, en los hobbies y en el aseo personal).

Se consideró que respondieron al tratamiento los pacientes que cumplieron los criterios expuestos a continuación:

Respuesta = Mejoría en la ADAS-cog de al menos 4 puntos

No deterioro en la CIBIC-plus

No deterioro en la subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia.

Grupo tratado con:	% Respuesta	
	Población por Intención	Población



	de tratamiento n=365	evaluabile n=352
placebo	10%	10%
Hidrocloruro de donepezilo 5 mg	18% **	18% **
Hidrocloruro de donepezilo 10 mg	21% **	22% ***

\*\*p<0,05

\*\*\* p<0,01

Hidrocloruro 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 - 4 horas tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con las dosis. La semivida de eliminación es aproximadamente de 70 horas, por lo tanto, la administración de dosis únicas diarias múltiples da lugar a una aproximación gradual al estado estacionario. La aproximación al estado estable 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 hidrocloruro de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día.

Los alimentos no afectaron a absorción de hidrocloruro de donepezilo.

### Distribución

Aproximadamente el 95% de hidrocloruro 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 hidrocloruro 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 5mg de hidrocloruro de donepezilo<sup>14</sup>C-radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que hidrocloruro de donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

### Metabolismo/Excreción

Hidrocloruro 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 5mg de hidrocloruro de donepezilo<sup>14</sup>C-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidrocloruro de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidrocloruro 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 excreción urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de hidrocloruro 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 plasmáticas 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.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada tienen incrementadas las concentraciones de donepezilo en el estado estacionario; 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 causa otros efectos aparte de los efectos farmacológicos previstos, consistentes con su acción colinomimética (ver sección 4.9). Donepezilo no es mutagénico en ensayos de mutación de células de mamíferos o bacterianas. Se observaron algunos efectos clastogénicos in vitro a concentraciones claramente tóxicas para las células y a más de 3000 veces las concentraciones plasmáticas en el estado 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.

Hidrocloreto de donepezilo no tuvo efectos sobre la fertilidad de las ratas, y no fue teratogénico en ratas ni en conejos, sin embargo produjo un ligero incremento de los nacidos muertos y un leve descenso de la supervivencia de las crías el día 4 post parto cuando se administró a ratas preñadas a dosis 50 veces superiores a la dosis en humanos (ver sección 4.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Manitol (E-421)

Celulosa microcristalina silicatada

Sucralosa (E-955)

Aroma de naranja (contiene glucosa (en maltodextrina procedente de maíz) y alcohol bencílico)

Estearil fumarato sódico

Hidroxipropil celulosa (E-463)

El comprimido de 10 mg contiene además óxido de hierro amarillo (E-172) como colorante.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

3 años

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Los comprimidos de 5 mg se presentan en blísteres de OPA/Alu/PVC con una lámina de aluminio en la parte posterior, conteniendo 28 comprimidos.

Los comprimidos de 10 mg se presentan en blísteres de OPA/Alu/PVC con una lámina de aluminio en la parte posterior, conteniendo 28 comprimidos.

### **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 las normativas locales.

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

Neuraxpharm Spain, S.L.U.  
Avda. Barcelona, 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona – España

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

Donepezilo Qualigen 5 mg comprimidos bucodispersables EFG, N° Reg: **75327**

Donepezilo Qualigen 10 mg comprimidos bucodispersables EFG, N° Reg: **75330**

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

Enero de 2012

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

Octubre 2022