

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donepezilo Pensa Pharma 5 mg comprimidos bucodispersables EFG  
Donepezilo Pensa Pharma 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Donepezilo Pensa Pharma 5 mg comprimidos bucodispersables EFG: cada comprimido contiene 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo equivalente a 4,56 mg de donepezilo base.

Donepezilo Pensa Pharma 10 mg comprimidos bucodispersables EFG: cada comprimido contiene 10 mg de hidroclicloruro de donepezilo equivalente a 9,12 mg de donepezilo base.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Donepezilo Pensa Pharma 5 mg comprimidos bucodispersables EFG son de color blanco, redondos y lisos con un diámetro de 6,5 mm aproximadamente.

Donepezilo Pensa Pharma 10 mg comprimidos bucodispersables EFG son de color amarillo, redondos y lisos con un diámetro de 9,0 mm aproximadamente.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Donepezilo Pensa Pharma está indicado para 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 Pensa Pharma comprimidos bucodispersables se debe administrar por vía oral, 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 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 Pensa Pharma comprimidos bucodispersables puede incrementar 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.

Se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos tras la interrupción del tratamiento con Donepezilo Pensa Pharma. No hay evidencia de un efecto rebote tras una interrupción brusca del

tratamiento.

#### Insuficiencia renal y hepática:

Se puede seguir una pauta posológica similar y dosis similar en pacientes con insuficiencia renal, ya que el aclaramiento de hidroclicloruro de donepezilo no se ve afectado por esta condición.

Debido al posible aumento de exposición en insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 5.2), se debe realizar un ajuste de la dosis según la tolerabilidad individual. No existen datos para los pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Población pediátrica:

No se recomienda el uso de Donepezilo Pensa Pharma en población pediátrica.

#### Forma de administración

Vía oral.

### **4.3. Contraindicaciones**

Donepezilo Pensa Pharma está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a derivados de la piperidina, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Donepezilo Pensa Pharma también está contraindicado en el embarazo.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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 (p.ej., DSM IV, ICD 10). El tratamiento con donepezilo sólo debe iniciarse si se dispone de un cuidador que vigilará periódicamente la toma del medicamento por parte del paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de donepezilo debe ser reevaluado de forma regular. La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico. No se puede predecir la respuesta individual a donepezilo.

No se ha investigado el uso de donepezilo en pacientes con demencia de Alzheimer grave, con otros tipos de demencia u otros tipos de deterioro de la memoria (p.ej., deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

*Anestesia:* Hidroclicloruro de 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 (p.ej., bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome del seno enfermo” o con otros trastornos de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Se han notificado casos de síncope y de convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco 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, p.ej., 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 ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo, los colinomiméticos pueden causar 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 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 su acción colinomimética, 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 en pacientes con insuficiencia hepática grave.

*Mortalidad en los ensayos clínicos sobre demencia vascular:*

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 hidrocloreuro de donepezilo 5 mg, 5/206 (2,4%) con hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de donepezilo 5 mg, 3/215 (1,4%) con hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de donepezilo 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de donepezilo con relación a placebo.

En los estudios combinados para la enfermedad de Alzheimer (n=4146), y cuando estos estudios fueron combinados con otros estudios 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 hidrocloreuro de donepezilo.

#### 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 de digoxina, cimetidina, tioridazina, 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 hidrocloruro de donepezilo. Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo *in vitro* demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y de 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de hidrocloruro 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 de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de hidrocloruro 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. El hidrocloruro de donepezilo puede interferir potencialmente con fármacos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o 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 realizados en animales no mostraron efecto teratogénico pero han mostrado toxicidad peri y post natal (ver sección 5.3 datos preclínicos sobre seguridad). El riesgo potencial para humanos es desconocido.

Donepezilo Pensa Pharma no debe usarse en el embarazo.

##### Lactancia

Donepezilo se excreta por la leche de las ratas. Se desconoce si el 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 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, hidrocloreto de 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

Los acontecimientos adversos 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 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).

Clase de sistema de órganos	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )	Muy raras ( $< 1/10000$ )	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**				
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareos Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico o maligno	
Trastornos cardiacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular Bloqueo auriculoventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en

						electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Vómitos Molestias abdominales	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástrica y duodenal y hipersecreción salival			
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática que incluye 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 incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Accidentes, incluidas caídas				

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

\*\*Los 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 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 las 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: <https://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.

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

Como en cualquier caso de sobredosificación, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como antídotos en la sobredosificación 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 se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato. Se desconoce si hidrocloreuro 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 contra la demencia: anticolinesterasa, 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 1.000 veces más potente de esta enzima que de la butirilcolinesterasa, una enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central.

#### Demencia de Alzheimer

En pacientes con demencia de Alzheimer que participaron en los ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5mg y 10mg 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 hidrocóloruro de donepezilo para alterar el curso de la neuropatía subyacente no ha sido estudiado. Por tanto no se puede considerar que hidrocóloruro de donepezilo tenga ningún 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 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+) (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+  
 No deterioro en la subescala de actividades de la vida diaria de las escala de puntuación clínica de la demencia.

	% 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 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 a las 3 - 4 horas tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con la dosis. La semivida de eliminación es de aproximadamente 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 estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de hidrocóloruro de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día.

Los alimentos no afectaron a la absorción de hidrocóloruro de donepezilo.

### Distribución

Aproximadamente el 95% del hidrocóloruro 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 hidrocóloruro 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 tras la administración de una dosis única de 5mg de hidrocóloruro de donepezilo <sup>14</sup> C-radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que el



hidrocloruro de donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

#### *Metabolismo/Excreción*

El hidrocloruro de donepezilo se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 dando lugar a múltiples metabolitos, no habiendo sido 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 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 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 hidrocloruro 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 hidrocloruro de donepezilo. La farmacocinética de hidrocloruro de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios ancianos sanos o en pacientes con Alzheimer o 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 ha aumentado las concentraciones de donepezilo estado estacionario, con una media AUC en un 48% y la media de la C<sub>max</sub> en un 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.

El 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 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**

Celulosa microcristalina  
Povidona  
Copolímero de metacrilato butilado básico  
Laurilsulfato sódico  
Ácido esteárico  
Talco  
Dextratos

Celulosa microcristalina silicificada  
Croscarmelosa sódica  
Sucralosa  
Estearato magnésico  
Óxido de hierro amarillo E172 (sólo en los comprimidos de 10 mg)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede

## **6.3. Periodo de validez**

2 años

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

*Este medicamento* no requiere condiciones especiales de conservación

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

Los comprimidos se acondicionan en blister (blister de aluminio laminado pelable).

5 mg: 28, 56 y 98 comprimidos

10 mg: 28, 56 y 98 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

No hay requisitos especiales.

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

Pensa Pharma, S.A.  
c/ Jorge Comín (médico pediatra), 3  
46015 Valencia

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

Donepezilo Pensa Pharma 5 mg comprimidos bucodispersables EFG – Nº Registro: 76.297

Donepezilo Pensa Pharma 10 mg comprimidos bucodispersables EFG – Nº Registro: 76.298

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

Julio 2012

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

Agosto 2021