

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pezimax 2 mg/ml solución oral

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de Pezimax 2 mg/ml solución oral contiene 2 mg de hidrocloreuro de donepezilo, equivalente a 1,824 mg/ml de donepezilo base.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de Pezimax 2 mg/ml solución oral contiene 499,8 mg de sorbitol E 420, 1,0 mg de benzoato de sodio E 211, 0,2 mg de metabisulfito de sodio E223, 1,0 mg de parahidroxibenzoato de metilo E 218, 122,2 mg de propilenglicol E 1520 y 0,0027 mg de etanol E1510.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

Solución transparente e incolora con olor y sabor a fresa.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Pezimax solución oral está indicado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### *Adultos/Personas de edad avanzada:*

El tratamiento se inicia con 2,5 ml (5 mg)/día (una sola dosis al día).

La dosis de 2,5 ml (5mg)/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 estacionario de hidrocloreuro de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 2,5 ml (5 mg)/día durante un mes, la dosis de Pezimax solución oral puede incrementarse hasta 5 ml (10 mg)/día (una sola dosis al día). La dosis diaria máxima recomendada es de 5 ml (10 mg). Dosis mayores de 5 ml (10 mg)/día no han sido estudiadas en los ensayos clínicos.

El tratamiento debería ser iniciado y supervisado por un profesional con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico debería hacerse según las guías aceptadas (ej. DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezilo solamente se debe iniciar si hay disponible un cuidador que monitorizará regularmente la toma de la medicación por parte del paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista beneficio terapéutico para el paciente.

Por lo tanto, el beneficio clínico del donepezilo debe ser reevaluado regularmente. Se debe considerar la discontinuación del medicamento cuando ya no existan pruebas de un efecto terapéutico. La respuesta individual al donepezilo no puede predecirse.

Tras la interrupción del tratamiento se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos de Pezimax solución oral.

*Población pediátrica:*

No se recomienda el uso de Pezimax solución oral en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

*Insuficiencia renal y hepática:*

Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia renal, dado que el aclaramiento de hidrocloreto de donepezilo no se ve alterado 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 hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Forma de administración

Pezimax se debe administrar por vía oral, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. Sólo debe utilizarse la cuchara que está incluida en caja del medicamento.

En caso de trastornos del sueño, incluidos sueños anormales, pesadillas o insomnio (ver sección 4.8), se puede considerar la ingesta de Pezimax por la mañana.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a hidrocloreto 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 alteración 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 “síndrome del nodo sinusal enfermo” u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Se han notificado casos de síncope y 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 cardiaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

*Procesos 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, estudios clínicos con donepezilo no demostraron un incremento, en comparación con placebo, en la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica o de hemorragia gastrointestinal.

*Aparato 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.

*Procesos Neurológicos:* Convulsiones: se cree que los colinomiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las convulsiones pueden ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Los colinomiméticos pueden tener la capacidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

*Síndrome neuroléptico maligno (SNM):* Se han notificado casos de SNM, una patología que puede amenazar la vida, ocurre en muy raras ocasiones en asociación a donepezilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos de forma concomitante. El SNM se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, conciencia alterada y niveles de creatinfosfoquinasa elevados en suero. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, el tratamiento con donepezilo deberá interrumpirse.

*Procesos 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.

*Daño hepático grave:* No existen datos respecto a los pacientes que sufren un daño hepático 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 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto de donepezilo.

#### Advertencias sobre excipientes

Pezimax contiene sorbitol, benzoato de sodio, metabisulfito de sodio, parahidroxibenzoato de metilo, propilenglicol y etanol.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol); esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 1,0 mg de benzoato de sodio y 122,2 mg de propilenglicol en cada ml.

Este medicamento contiene 499,8 mg de sorbitol en cada ml. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar/recibir este medicamento.

Este medicamento contiene metabisulfito de sodio. Raramente puede provocar reacciones de hipersensibilidad graves y broncoespasmo.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo.

Este medicamento contiene 0,0002% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 0,0027 mg por ml.

#### **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, 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de hidrocloreto de donepezilo en un 30% aproximadamente.

Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de hidrocloreto 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. Hidrocloreto 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. Estudios llevados a cabo en animales no han mostrado efecto teratogénico pero sí han mostrado toxicidad peri y postnatal (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Pezimax solución oral no debe usarse durante el embarazo, salvo que sea estrictamente necesario.

##### Lactancia

Donepezilo se excreta en la leche en las ratas. Se desconoce si hidrocloreto de donepezilo se excreta 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.

##### Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad.

#### 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, y calambres musculares, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. La influencia del donepezilo sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas 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

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 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
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 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 Hipersecreción salivar			
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	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor				
Exploraciones complementarias			Pequeño incremento en la			

			concentrac ión sérica de la creatiniqu inasa			
Lesiones e intoxicaciones		Accidentes, incluidas caídas				

\* En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debería considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas (ver sección 4.4).

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

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

\*\*\*\* Se ha notificado la aparición de 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 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.

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 Pezimax solución oral. 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 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 antidemencia; anticolinesterasas; código ATC: N06DA02.

#### Mecanismo de acción

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

#### Enfermedad de Alzheimer

En pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en los ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5mg o 10mg de hidrocloruro 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 hidrocloruro de donepezilo está relacionada con los cambios en la ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos selectivos de la cognición. El potencial de hidrocloruro de donepezilo para alterar el curso de la neuropatía subyacente no ha sido estudiado. Por tanto no se puede considerar que hidrocloruro de donepezilo tenga ningún efecto sobre el progreso de la enfermedad.

La eficacia del tratamiento con hidrocloruro 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 hidrocloruro de 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 CDR-ADL

	% Respuesta	
	Población con intención de tratamiento n= 365	Población evaluable n=352
Grupo Placebo	10%	10%

Grupo de Donepezilo Hidrocloruro 5 mg comp.	18%*	18%*
Grupo de Donepezilo Hidrocloruro 10 mg comp.	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 la 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 la absorción de hidrocloruro de donepezilo.

### Distribución

Aproximadamente el 95% del hidrocloruro 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 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 tras 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.

### Biotransformación/Excreción

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 donepezilo-cis-N-óxido (9%), como 5-O-desmetil donepezilo (7%) y como el conjugado glucurónido 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 hidrocloreto de donepezilo. La farmacocinética de hidrocloreto de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios ancianos 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 tuvieron concentraciones de hidrocloreto de donepezilo en el estado estacionario incrementadas; área bajo la curva (AUC) media entorno a 48% y concentración máxima ( $C_{max}$ ) media entorno a 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.

Hidrocloreto de donepezilo no tuvo efectos sobre la fertilidad de las ratas, y no fue teratogénico ni 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

Sorbitol líquido 70% (no cristalizable) (E 420)

Hidroxietilcelulosa

Benzoato de sodio (E 211)

Parahidroxibenzoato de metilo (E 218)

Propilenglicol (E 1520)

Metabisulfito de sodio (E 223)

Ácido clorhídrico solución 10%

Agua purificada

#### Aroma de fresa

Propilenglicol (E 1520)

Etanol

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

3 años (sin abrir el frasco)

Una vez abierto el frasco por primera vez, utilizar en los dos meses siguientes.

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

No requiere condiciones especiales de conservación

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

Caja de cartón conteniendo un frasco de vidrio topacio tipo III de 150 ml de capacidad, adecuado para soluciones farmacéuticas y conteniendo 150 ml de solución oral.

La parte integral del acondicionamiento primario está constituido por un tapón de rosca a prueba de manipulaciones y a prueba de niños con precinto de polietileno de baja densidad (LDPE).

Se incluye un vaso dosificador de 20 ml de polipropileno, con marcado CE y con graduaciones intermedias de 2,5 ml, 5 ml, 10 ml y 15 ml.

Sólo debe utilizarse el vaso dosificador incluido en cada envase.

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

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.

El vaso dosificador debe lavarse con agua después de cada uso y dejarse secar al aire

### **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**

-

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

Diciembre 2019

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

Octubre 2022