

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Uxazen 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Uxazen 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de 5 mg recubierto con película contiene 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo, que equivalen a 4,56 mg de donepezilo.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido contiene 73,40 mg de lactosa.

Cada comprimido de 10 mg recubierto con película contiene 10 mg de hidroclicloruro de donepezilo, que equivalen a 9,12 mg de donepezilo.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido contiene 146,80 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Uxazen 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimido recubierto con película, de unos 7,1 mm de diámetro, de color blanco a blanquecino, circular, biconvexo y grabado con «C» en una cara y «7» en la otra cara.

Uxazen 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimido recubierto con película, de unos 8,6 mm de diámetro, de color amarillo, circular, biconvexo y grabado con «C» en una cara y «6» en la otra cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Uxazen comprimidos está indicado en el tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer de leve a moderada.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Adultos/Pacientes de edad avanzada:*

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (administración de una dosis única diaria). Uxazen comprimidos debe tomarse por vía oral, por la noche, justo antes de acostarse. La dosis diaria de 5 mg se deberá mantener durante un mes como mínimo para permitir la valoración de las primeras respuestas clínicas al tratamiento y se puedan alcanzar las concentraciones de equilibrio estacionario de hidroclicloruro de donepezilo. La dosis de Uxazen comprimidos se puede aumentar a 10 mg/día (administración de una dosis única) tras realizar una evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes. La dosis máxima diaria recomendada es de 10 mg. En los ensayos clínicos no se han estudiado dosis superiores a los 10 mg/día.

El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico experimentado en el diagnóstico y el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer. El diagnóstico debe basarse en las directrices aceptadas (p. ej., DSM IV, CIE-10). El tratamiento con donepezilo debe iniciarse solo si el paciente tiene un cuidador, el cual controlará con regularidad la toma del medicamento por parte del paciente. El tratamiento de

mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, se deberá volver a evaluar el beneficio clínico de donepezilo periódicamente. Cuando ya no existan indicios del efecto terapéutico, se deberá considerar la interrupción del tratamiento. No se puede predecir la respuesta individual al donepezilo.

Se ha observado una disminución gradual de los efectos beneficiosos de Donepezilo tras la interrupción del tratamiento.

#### *Insuficiencia renal y hepática:*

Puesto que la eliminación de donepezilo hidrocloreuro no se ve afectada por la insuficiencia renal, los pacientes con este trastorno pueden seguir una posología similar a la normal.

Debido al posible aumento de la exposición en el caso de insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2) el aumento de la dosis deberá realizarse en función de la tolerabilidad individual. No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### *Población pediátrica*

Uxazen comprimidos no se debe utilizar en niños.

#### Forma de administración

Uxazen comprimidos debe tomarse por vía oral, por la noche, justo antes de acostarse.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a los derivados de la piperidina.

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

No se ha investigado el uso de donepezilo en pacientes con demencia de tipo Alzheimer grave o con otros tipos de demencia o de deterioro de la memoria (p. ej., el deterioro cognitivo asociado a la edad).

*Anestesia:* al ser un inhibidor de la colinesterasa, donepezilo podría potenciar excesivamente los efectos de los relajantes musculares del tipo del suxametonio durante la anestesia.

*Trastornos cardiovasculares:* los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos en la frecuencia cardíaca (p. ej., bradicardia) debido a su acción farmacológica. La posibilidad de que se produzca esta acción puede ser especialmente importante en pacientes con «síndrome del nódulo sinusal» u otros trastornos de la conducción cardíaca supraventricular, como el bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Se han registrado casos de síncope y convulsiones. En la investigación de estos pacientes se deberá considerar 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:* se deberá llevar un seguimiento de los síntomas de los pacientes que presenten un riesgo elevado de padecer úlceras, por ejemplo, de aquellos que tengan antecedentes de úlceras o que estén recibiendo antiinflamatorios no esteroideos de forma concomitante (AINE). No

obstante, la bibliografía de los estudios clínicos realizados no muestra ningún aumento de la incidencia de úlceras pépticas ni de hemorragia gastrointestinal en comparación con el placebo.

*Trastornos genitourinarios:* los estimulantes de receptores de la acetilcolina pueden provocar una obstrucción del flujo urinario, aunque en los ensayos clínicos realizados con donepezilo no se ha observado.

*Afecciones neurológicas, convulsiones:* se cree que los estimulantes de receptores de la acetilcolina pueden provocar en alguna medida convulsiones generalizadas. No obstante, la actividad convulsiva también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Los estimulantes de receptores de la acetilcolina pueden exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

*Síndrome neuroléptico maligno (SNM):* se han notificado casos muy raros de SNM —un trastorno potencialmente mortal y que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y aumento de las concentraciones séricas de creatina-cinasa— asociados al donepezilo, en concreto en los pacientes que también estaban recibiendo antipsicóticos de forma concurrente. Otros signos pueden ser mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente manifiesta síntomas y signos indicativos de SNM o presenta fiebre alta idiopática sin otras manifestaciones clínicas de SNM, se deberá suspender el tratamiento.

*Enfermedades pulmonares:* debido a su acción estimulante de los receptores de acetilcolina, los inhibidores de la colinesterasa deberán prescribirse con precaución a los pacientes que tengan antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Se deberá evitar la administración simultánea de donepezilo y otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

*Deterioro hepático grave:* no existen datos en pacientes con deterioro hepático grave. Donepezilo contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Mortalidad en los ensayos clínicos sobre demencia de origen vascular

Se han realizado tres ensayos clínicos de 6 meses de duración en los que se estudió a individuos que reunían los criterios del NINDS-AIREN de una probable o posible demencia de origen vascular (DV). Los criterios del NINDS-AIREN están diseñados para identificar a los pacientes cuya demencia parece estar debida únicamente a causas vasculares y excluir a los pacientes con enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron de 2:198 (1,0 %) en el grupo de 5 mg de hidrocloreto de donepezilo, de 5:206 (2,4 %) en el grupo de 10 mg de hidrocloreto de donepezilo y de 7:199 (3,5 %) en el grupo con placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron de 4:208 (1,9 %) en el grupo de 5 mg de hidrocloreto de donepezilo, de 3:215 (1,4 %) en el grupo de 10 mg de hidrocloreto de donepezilo y de 1:193 (0,5 %) en el grupo con placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron de 11:648 (1,7 %) en el grupo de 5 mg de hidrocloreto de donepezilo y de 0:326 (0 %) en el grupo con placebo. La tasa de mortalidad combinada de los tres estudios sobre la DV en el grupo tratado con hidrocloreto de donepezilo (1,7 %) fue superior en número que en el grupo tratado con placebo (1,1 %), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes de los pacientes que tomaron tanto el hidrocloreto de donepezilo como el placebo parecieron estar asociadas a distintas causas vasculares, lo que podría esperarse en esta población de adultos de edad avanzada con una enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los episodios vasculares graves mortales y no mortales mostró que no existía ninguna diferencia en la incidencia del grupo tratado con hidrocloreto de donepezilo en comparación con el placebo.

Tanto en los datos agrupados de los estudios realizados sobre la enfermedad de Alzheimer (n = 4146), como en los datos agrupados de estos estudios sobre la enfermedad de Alzheimer junto con otros estudios sobre demencia que incluían los estudios sobre la demencia de origen vascular (N = 6888), la tasa de

mortalidad de los grupos con placebo superó en número la de los grupos tratados con hidroclicloruro de donepezilo.

#### Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malaabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ni el hidroclicloruro de donepezilo ni ninguno de sus metabolitos inhiben el metabolismo de la teofilina, la warfarina, la cimetidina o la digoxina en humanos. El metabolismo del hidroclicloruro de donepezilo no se ve afectado por la administración simultánea de digoxina o cimetidina. Los estudios *in vitro* han demostrado que las isoenzimas 3A4 y, en menor medida, la 2D6, del citocromo P450 están implicadas en el metabolismo del donepezilo. Los estudios *in vitro* realizados sobre interacciones medicamentosas muestran que el ketoconazol y la quinidina —inhibidores de la CYP3A4 y de la 2D6 respectivamente— inhiben el metabolismo del donepezilo. Por lo tanto, estos inhibidores del CYP3A4, al igual que otros como el itraconazol y la eritromicina, y los inhibidores de la CYP2D6, como la fluoxetina, pueden inhibir el metabolismo del donepezilo. En un estudio realizado con voluntarios sanos, el ketoconazol aumentó las concentraciones medias del donepezilo en un 30 %. Los inductores enzimáticos como la rifampicina, la fenitoína, la carbamacepina y el alcohol pueden reducir las concentraciones de donepezilo. Puesto que se desconoce la magnitud de un posible efecto inhibidor o inductor, estas combinaciones farmacológicas deberán emplearse con precaución. El hidroclicloruro de donepezilo puede interferir con los medicamentos con actividad anticolinérgica. También existe la posibilidad de una actividad sinérgica con un tratamiento concomitante que abarque medicamentos como el suxametonio, otros bloqueadores neuromusculares o agonistas colinérgicos o betabloqueantes que ejerzan un efecto en 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 hay datos o éstos son limitados relativos al uso de hidroclicloruro de donepezilo en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3); sin embargo, se ha observado toxicidad perinatal y posnatal. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No debe utilizarse Uxazen comprimidos durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con hidroclicloruro de donepezilo.

#### Lactancia:

El donepezilo se excreta en la leche de ratas. Se desconoce si el hidrocloreto de donepezilo/metabolitos se excreta en la leche materna. No existen estudios con mujeres lactantes. Debe interrumpirse la lactancia materna durante el tratamiento con Uxazen comprimidos.

#### 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, Uxazen puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. La influencia de Uxazen comprimidos 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 fueron diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas por órganos y sistemas, así como por frecuencia, a excepción de los casos aislados. La frecuencia se define como: muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100, < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); raras (> 1/10.000, < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	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**  Comportamiento agresivo**  Sueños anormales y pesadillas**				
Trastornos del sistema nervioso		Síncope*	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno	

		Mareo				
		Insomnio				
Trastornos cardíacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular  Bloqueo auriculoventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Vómitos	Hemorragia gastrointestinal  Úlceras gástricas y duodenales			
	Náuseas	Molestias abdominales				
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática, inclusive la hepatitis***		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema  Prurito				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres musculares				
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cefalea	Fatiga  Dolor				
Exploraciones complementarias			Ligero aumento de la			

			concentración sérica de la creatinina- cinasa del músculo			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Accidentes, incluidas caídas				

*\*En el estudio del síncope o las convulsiones de estos pacientes se deberá considerar la posibilidad de que padezcan un bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas (ver sección 4.4).*

*\*\*Las notificaciones de alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, agitación y comportamiento agresivo se resolvieron con la disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento.*

*\*\*\*En el caso de que aparezca una disfunción hepática idiopática, se deberá considerar la retirada de los comprimidos de hidrocloreto de 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 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 dosis letal mediana estimada del hidrocloreto de donepezilo tras la administración de una dosis única por vía oral es de 45 mg/kg en ratones y de 32 mg/kg en ratas, o aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg al día en humanos. Se han observado signos de estimulación colinérgica relacionados con la dosis en animales, que abarcaron disminución del movimiento espontáneo, decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, depresión respiratoria, salivación, miosis, fasciculación e hipotermia superficial.

La sobredosis de inhibidores de la colinesterasa puede provocar crisis colinérgicas, que se caracterizan por náuseas graves, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. Cabe la posibilidad de que aparezca un aumento de la debilidad muscular, lo que podría causar la muerte si se ven implicados los músculos respiratorios.

Como en cualquier caso de sobredosis, se deben instaurar medidas terapéuticas generales de soporte.

Como antídoto de la sobredosis de donepezilo pueden emplearse anticolinérgicos terciarios como la atropina. Se recomienda ajustar la dosis de sulfato de atropina por vía intravenosa hasta conseguir el efecto deseado: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg i.v. seguida de dosis sucesivas en función de la respuesta clínica. Se han notificado respuestas atípicas de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca con otros estimulantes de los receptores de acetilcolina cuando se administran simultáneamente con anticolinérgicos cuaternarios como el glicopirrolato. Se desconoce si el hidrocloreto de donepezilo o sus metabolitos se pueden eliminar con diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).



## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antidecencia, anticolinesterasa; código ATC: N06DA02.

El hidroclicuro de donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa que predomina en el cerebro. *In vitro*, el hidroclicuro de donepezilo es un inhibidor de esta enzima 1000 veces más potente que la butirilcolinesterasa, una enzima que se encuentra principalmente fuera del sistema nervioso central.

#### Demencia de tipo Alzheimer

La administración de dosis únicas diarias de 5 mg o 10 mg de donepezilo a pacientes con demencia de tipo Alzheimer que participaban en ensayos clínicos produjo una inhibición en equilibrio de la actividad de la acetilcolinesterasa (medida en las membranas eritrocíticas) del 63,6 % y del 77,3 %, respectivamente, cuando se midió posteriormente a la administración de la dosis. Se ha demostrado que la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en los eritrocitos por parte del hidroclicuro de donepezilo está relacionada con variaciones en la ADAS-cog, una escala sensible que examina determinadas características cognitivas. No se ha estudiado la capacidad del hidroclicuro de donepezilo para alterar el desarrollo de la neuropatía subyacente. Por lo tanto, no puede considerarse que el donepezilo ejerza ningún efecto en el progreso de la enfermedad.

La eficacia del tratamiento con donepezilo se ha investigado en cuatro ensayos clínicos controlados con placebo, dos ensayos clínicos de 6 meses de duración y dos ensayos clínicos de 1 año de duración.

En el ensayo clínico de 6 meses se realizó un análisis una vez concluido el tratamiento con donepezilo empleando una combinación de tres criterios de eficacia: la escala ADAS-Cog (una herramienta para medir la función cognitiva), la Impresión clínica del cambio basada en la entrevista clínica y en los comentarios del cuidador (una herramienta que mide la función global) y la subescala de actividades diarias de la Escala clínica para la valoración de la demencia (una herramienta para medir las habilidades en actividades sociales, el hogar, el tiempo de ocio y el cuidado personal).

Los pacientes que cumplieron los siguientes criterios fueron considerados como pacientes que respondían al tratamiento.

Mejoría de la respuesta en la escala ADAS-Cog de al menos 4 puntos.

=

Sin deterioro observado según la CIBIC +.

Sin deterioro observado según la subescala de actividades diarias de la escala clínica para la valoración de la demencia.

	Porcentaje de respuesta	
	Población por intención de tratar	Población evaluable
	n = 365	n = 352
Grupo con placebo	10 %	10 %
Grupo con Donepezilo hidroclicuro 5 mg comprimidos recubiertos con película	18 %*	18 %*
Grupo con Donepezilo hidroclicuro 10mg comprimidos recubiertos con película	21 %*	22 %**

\*  $p < 0,05$



\*\*  $p < 0,01$

Donepezilo hidrocloreto comprimidos recubiertos con película provocó un aumento dependiente de la dosis y estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes que fueron considerados como pacientes que respondieron al tratamiento.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanza transcurridas aproximadamente 3 a 4 horas desde la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva ascienden proporcionalmente a la dosis. La semivida de eliminación terminal es de unas 70 horas; así pues, la administración de múltiples dosis únicas diarias se traduce en la consecución gradual del estado de equilibrio. Se alcanza un equilibrio dinámico aproximado a las 3 semanas de iniciar el tratamiento. Una vez en fase de equilibrio, las concentraciones plasmáticas del hidrocloreto de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del día.

Los alimentos no afectan a la absorción del hidrocloreto de donepezilo.

### Distribución

El hidrocloreto de donepezilo se une a las proteínas plasmáticas humanas aproximadamente en un 95 %. Se desconoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepezilo. Todavía no se ha estudiado por completo la distribución del hidrocloreto de donepezilo en distintos tejidos. No obstante, en un estudio de equilibrio de masas que se llevó a cabo con hombres voluntarios sanos, a las 240 horas de la administración de una dosis única de 5 mg de hidrocloreto de donepezilo marcado con  $^{14}\text{C}$  aún no se había recuperado aproximadamente el 28 % del marcador. Esto sugiere que el hidrocloreto de donepezilo o sus metabolitos pueden permanecer en el organismo durante más de 10 días.

### Biotransformación/eliminación

El hidrocloreto de donepezilo se excreta inalterado en la orina y también se metaboliza a través del sistema enzimático del citocromo P450 en distintos metabolitos, los cuales todavía no se han identificado en su totalidad. Tras la administración de una dosis única de 5 mg de hidrocloreto donepezilo marcado con  $^{14}\text{C}$ , la radiactividad plasmática, expresada como porcentaje de la dosis administrada, se localizaba principalmente en el hidrocloreto de donepezilo intacto (30 %), el 6-O-desmetildonepezilo (11 %, el único metabolito que muestra una actividad similar a la del hidrocloreto de donepezilo), el donepezilo-cis-N-óxido (9 %), el 5-O-desmetildonepezilo (7 %) y el conjugado glucurónico del 5-O-desmetildonepezilo (3 %). Aproximadamente el 57 % de toda la radiactividad administrada se recuperó en la orina (el 17 % como donepezilo inalterado), y el 14,5 % se recuperó en las heces, lo que sugiere que la biotransformación y la excreción urinaria son las vías principales de eliminación. No existen pruebas que sugieran la recirculación enterohepática del hidrocloreto de donepezilo o de alguno de sus metabolitos.

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

El sexo, la etnia y los antecedentes de tabaquismo no influyen de forma significativa desde el punto de vista clínico en las concentraciones plasmáticas del hidrocloreto de donepezilo. La farmacocinética del donepezilo no se ha investigado de manera formal en personas sanas de edad avanzada o en pacientes con enfermedad de Alzheimer o demencia de tipo Alzheimer. No obstante, las concentraciones plasmáticas medias de los pacientes coinciden en gran manera con las de los voluntarios jóvenes y sanos.

Los pacientes con deterioro hepático de leve a moderado presentaron un aumento de las concentraciones en equilibrio del donepezilo, del ABC media en un 48 % y de la  $C_{\text{máx}}$  en un 39 % (ver sección 4.2).

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El amplio análisis realizado con animales experimentales ha demostrado que este compuesto provoca muy pocos efectos que no sean los efectos farmacológicos esperados por su acción como estimulador colinérgico (ver sección 4.9). El donepezilo no es mutagénico en los ensayos sobre mutaciones celulares de bacterias y mamíferos. En los ensayos *in vitro* se observaron algunos efectos clastogénicos en

concentraciones manifiestamente tóxicas para las células y en concentraciones más de 3000 veces superiores a las concentraciones plasmáticas de equilibrio. En los ensayos de micronúcleos *in vitro* de ratón no se observaron efectos clastogénicos ni otros efectos genotóxicos. No hubo signos de carcinogenicidad a largo plazo en los estudios realizados en ratas y ratones.

El hidrocloreto de donepezilo no tuvo ningún efecto en la fertilidad de las ratas y tampoco fue teratógeno en ratas o ratones, aunque presentó un pequeño efecto en la supervivencia de los fetos y las crías recién nacidas cuando se administró a ratas preñadas en dosis 50 veces superiores a las de los humanos (ver sección 4.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### Núcleo del comprimido:

Lactosa  
Celulosa microcristalina  
Almidón de maíz deshidratado  
Hidroxipropilcelulosa  
Estearilfumarato de sodio

#### Recubrimiento:

HPMC/Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E-171)  
Talco purificado  
Macrogol (6000)  
Óxido férrico (hierro) amarillo E-172 (solo en la presentación 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**

Blíster (PVC transparente recubierto con PVDC/aluminio)  
Presentaciones: blísters de 28, 50 (envase clínico), 56 y 98 comprimidos.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

UXA FARMA, S.A.

Avda. J. V. Foix, 62  
08034 Barcelona (España)

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

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

Noviembre de 2013

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

Mayo 2022