

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donepezilo flas cinfa 5 mg comprimidos bucodispersables EFG
Donepezilo flas cinfa 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Donepezilo flas cinfa 5 mg comprimidos bucodispersables EFG

Cada comprimido bucodispersable contiene 5 mg de donepezilo hidrocloreto (equivalente a 4,56 mg de donepezilo base).

Excipientes con efecto conocido

Lactosa monohidrato 131,250 mg y 5,0 mg de aspartamo.

Donepezilo flas cinfa 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

Cada comprimido bucodispersable contiene 10 mg de donepezilo hidrocloreto (equivalente a 9,12 mg de donepezilo base).

Excipientes con efecto conocido

Lactosa monohidrato 262,50 mg y 10,0 mg de aspartamo.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos bucodispersables.

Los comprimidos bucodispersables de Donepezilo flas cinfa 5 mg y Donepezilo flas cinfa 10 mg son comprimidos planos, redondos, con bordes biselados y de color blanco o blancuzco.

Los comprimidos de 5mg están grabados con “5” en una cara y la otra cara es plana. Los comprimidos de 10 mg están grabados con “10” en una cara y la otra cara es plana.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Donepezilo flas comprimidos bucodispersables 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

Posología

Adultos/Población de edad avanzada:

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

Tras la interrupción del tratamiento se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos de donepezilo. No hay evidencia de un efecto rebote tras una interrupción brusca del tratamiento.

Insuficiencia renal y hepática:

Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia renal, dado que el aclaramiento de hidrocloruro 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.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de donepezilo en niños.

Forma de administración

Donepezilo flas se debe administrar por vía oral, por la noche, inmediatamente antes de acostarse.

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

Los comprimidos no deben presionarse a través del blíster. El comprimido debe situarse en la lengua y dejar que se disuelva antes de ingerirlo con o sin agua, conforme prefiera el paciente.

4.3. Contraindicaciones

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

Donepezilo flas está contraindicado en el embarazo.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo a las directrices aceptadas (por ejemplo: DSM IV, ICD 10). El tratamiento con hidrocloruro de donepezilo solamente debe iniciarse si hay un cuidador disponible para que controle regularmente la toma del medicamento por el paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de hidrocloruro 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 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.

Procesos 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 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).

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.

Procesos Gastrointestinales: Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo medicamentos 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, 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 ha 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 hipertemia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, conciencia alterada y niveles de creatinfosfoquinasa elevados en suero. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiolisis) 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 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 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 de edad avanzada 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 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 hidrocloreuro de donepezilo.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Donepezilo flas cinfa 5 mg

Este medicamento contiene 5 mg de aspartamo en cada comprimido bucodispersables equivalente a 2,80 mg de fenilalanina. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN). No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

Donepezilo flas cinfa 10 mg

Este medicamento contiene 10 mg de aspartamo en cada comprimido bucodispersables equivalente a 5,613 mg de fenilalanina. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN). No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de donepezilo. Los estudios de interacción del medicamento llevados a cabo *in vitro* demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y de 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de hidrocloreuro de donepezilo. Por lo tanto, estos y otros inhibidores de CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de hidrocloreuro de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de hidrocloreuro de donepezilo en un 30% aproximadamente.

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)

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 hidrocloreuro de donepezilo. Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos medicamentos deben ser utilizadas con precaución.

Hidrocloreuro de donepezilo puede interferir potencialmente con medicamentos que presenten actividad

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

En un estudio in vitro, se observó que donepezilo no era un sustrato de la glicoproteína P.

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. Donepezilo no debe usarse durante el embarazo, salvo que sea estrictamente necesario.

Lactancia

Hidrocloruro de donepezilo se excreta en la leche en las ratas. Se desconoce si 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, donepezilo puede provocar fatiga, mareos, somnolencia y calambres musculares, 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

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 ($\geq 1/100$ 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	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**				libido aumentada, hipersexualidad

Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareos Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno	pleurotótonos (síndrome de Pisa)
Trastornos cardíacos			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			
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 concentración sérica de la creatinina y quinasa muscular			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		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
- ** 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: <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.

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 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; 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.

En pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en los ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5mg o 10mg 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 hidrocloreuro de donepezilo para alterar el curso de la neuropatía subyacente no ha sido estudiado. Por tanto, no se puede considerar que 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 hidrocloreuro 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 por Intención de tratar n = 365	Población evaluable n = 352
Grupo Placebo	10%	10%
Grupo Donepezilo 5 mg	18%*	18%*
Grupo 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 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de donepezilo.

Distribución

Aproximadamente el 95% del hidrocloreuro de donepezilo está unido a las proteínas plasmáticas

humanas. No se conoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepezilo. La distribución de hidrocloreuro de donepezilo en diferentes tejidos corporales no ha sido estudiada definitivamente. Sin embargo, en un estudio de equilibrio de masas llevado a cabo en varones voluntarios sanos, a las 240 horas tras la administración de una dosis única de 5mg de hidrocloreuro de donepezilo ^{14}C - radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que hidrocloreuro de donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

Biotransformación

Hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de donepezilo ^{14}C - radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidrocloreuro de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidrocloreuro de donepezilo), como donepezilo-cis-N-óxido (9%), como 5-O-desmetil donepezilo (7%) y como el conjugado glucurónico del 5-O-desmetil donepezilo (3%).

Eliminación

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 hidrocloreuro de donepezilo y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

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

Farmacocinética en situaciones especiales

El sexo, la raza y el hábito de fumar no tienen una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de hidrocloreuro de donepezilo. La farmacocinética de hidrocloreuro de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios sanos de edad avanzada 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 hidrocloreuro de donepezilo en el estado estacionario incrementadas; área bajo la curva (AUC) media entorno al 48% y concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) media entorno al 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). Hidrocloreuro 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.

Hidrocloreuro 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

Polacrilin potásico
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Citrato monosódico anhidro
Aspartamo (E951)
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato magnésico
Ácido clorhídrico
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Donepezilo flas cinfa 5 mg y Donepezilo flas cinfa 10 mg se presentan en envases blíster de PVC/PCTFE (Aclar)/Aluminio y blister de Aluminio/Aluminio con 28 comprimidos bucodispersables.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

donepezilo flas cinfa 5mg comprimidos bucodispersables EFG (Nº Reg.: 74.998)
donepezilo flas cinfa 10mg comprimidos bucodispersables EFG (Nº Reg.: 75.000)

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

Noviembre de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (<http://www.aemps.gob.es/>)