

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donepezilo Flas Sandoz 5 mg comprimidos bucodispersables EFG
Donepezilo Flas Sandoz 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Donepezilo Flas Sandoz 5 mg:

Cada comprimido bucodispersable contiene 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo.

Donepezilo Flas Sandoz 10 mg:

Cada comprimido bucodispersable contiene 10 mg de hidroclicloruro de donepezilo.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido bucodispersable contiene 8,4 mg de aspartamo.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Donepezilo Flas Sandoz 5 mg: comprimido bucodispersable blanco, redondo, plano con la marca “5” grabada en una cara y liso por el otro lado.

Donepezilo Flas Sandoz 10 mg: comprimido bucodispersable amarillo, ligeramente moteado, redondo, plano, con la marca “10” grabada en una cara y liso por el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Donepezilo está indicado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de la demencia de Alzheimer de leve a moderadamente grave.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos/Pacientes de edad avanzada:

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

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el diagnóstico y en el tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico se debe realizar de acuerdo a las directrices aceptadas (por ejemplo, el DSM IV, CIE 10). El tratamiento con donepezilo se debe iniciar únicamente si un cuidador está disponible, el cual controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuar durante todo el tiempo como un beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, el beneficio clínico de donepezilo se debe reevaluar de forma

regular. Se debe considerar la interrupción cuando la evidencia de un efecto terapéutico ya no está presente. La respuesta individual a donepezilo no se puede predecir.

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

Insuficiencia renal y hepática:

Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia hepática de intensidad leve a moderada o con insuficiencia renal.

Se observa un daño hepático de medio a moderado debido a un incremento en la exposición (ver sección 5.2), el aumento de la dosis se debe realizar de acuerdo a la tolerancia individual. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Niños y adolescentes:

No se recomienda el uso de donepezilo en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Los comprimidos bucodispersables se deben administrar por vía oral, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. El comprimido se debe situar en la lengua y dejar que se disuelva antes de ingerirlo con o sin agua, conforme prefiera el paciente.

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo hidrocloreuro de donepezilo, a derivados de 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 demencia de Alzheimer grave, con otros tipos de demencia, ni con otros tipos de deterioro de la memoria (p.ej.: deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

Anestesia:

Donepezilo, como inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Procesos 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 “enfermedad del seno” u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Se han notificado casos de síncope y de convulsiones. Al investigar a estos pacientes, se debe tener 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 (hipokalemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

Procesos Gastrointestinales:

Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, p. ej., 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, relacionados con placebo, en la incidencia de úlceras pépticas o de hemorragias gastrointestinales.

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 maligno neuroléptico (SMN): SMN es un proceso que pone la vida en peligro caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, consciencia alterada y niveles elevados de creatinina fosfoquinasa sérica, se han detectado muy rara vez en asociación con donepezilo, particularmente en pacientes que están recibiendo simultáneamente antipsicóticos. Signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) y fallo renal agudo. Si el paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SMN, o presenta una fiebre alta inexplicada sin manifestaciones clínicas adicionales de SMN, se debe interrumpir el tratamiento.

Procesos Pulmonares:

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa se deben prescribir con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Se debe evitar 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 vascolar (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 los de demencia, que incluyeron los estudios de demencia vascolar (total n=6888), la tasa de mortalidad en los grupos de placebo superó numéricamente a la tasa en los grupos de hidrocloreuro de donepezilo.

Donepezilo Flas Sandoz comprimidos bucodispersables contiene aspartamo y sodio. Este medicamento contiene 8,4 mg de aspartamo en cada comprimido bucodispersable.

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.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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).

Hidrocloruro de donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina, digoxina, en humanos. La administración concomitante de digoxina, cimetidina, 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 medicamento llevados a cabo *in vitro* demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de la CYP3A4 y de la 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de la CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de la CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de donepezilo.

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

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 medicamentos deben ser utilizadas con precaución.

Hidrocloruro de donepezilo potencialmente puede interferir 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En los estudios realizados en animales, no se ha observado efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3), sin embargo no se dispone de datos adecuados de los efectos sobre la fertilidad en humanos.

Embarazo

No existen datos adecuados relativos al uso de donepezilo en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no han demostrado efecto teratogénico, pero han mostrado toxicidad peri y post natal (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Donepezilo no se debería utilizar durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Donepezilo se excreta en la leche materna en las ratas. Se desconoce si hidrocloreto de donepezilo se excreta en la leche materna humana y no se han realizado estudios en mujeres en período de lactancia. Por tanto, las mujeres que estén tomando hidrocloreto de donepezilo no deben proporcionar lactancia natural.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Donepezilo puede influir de forma leve o moderada en la capacidad sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

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

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son: diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos, dolor de cabeza 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 (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 ($< 1/10.000$).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Resfriado				
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 o maligno	pleurotótonos (síndrome de Pisa)
Trastornos cardiacos			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular		Taquicardia ventricular polimórfica,

				Bloqueo auriculoventricular		incluyendo Torsade de Pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Nauseas	Vómitos Malestar abdominal	Hemorragia gastrointestinal Úlcera gástrica y duodenal			
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática que incluye hepatitis ***		
Trastornos de la piel y 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 muscular			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Accidentes, incluidas caídas				

* En la investigación en pacientes con episodios de síncope o de convulsiones, se debería considerar la posibilidad de aparición de bloqueo cardiaco o pausas sinusales prolongadas (ver sección 4.4).

** Los casos de alucinaciones, sueños anormales y 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 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 hidrocloreuro, 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 al día.

Síntomas:

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

Tratamiento:

Como en cualquier caso de sobredosis, se deben utilizar medidas generales de soporte. Los anticolinérgicos terciarios tales como atropina pueden ser utilizados como antídotos en la sobredosis por donepezilo. Se recomienda administrar una inyección intravenosa de sulfato de atropina de forma titulada: una dosis inicial de 1.0 a 2.0 mg i.v., con dosis posteriores basadas en la respuesta clínica. Se han comunicado respuestas atípicas en la tensión arterial y en la frecuencia cardiaca con otros colinomiméticos cuando se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios como 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: medicamentos anti-demencia; anticolinesterasas.

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 1000 veces más potente de esta enzima que de la butirilcolinesterasa, una enzima que se encuentra principalmente fuera del Sistema Nervioso Central.

En pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en los ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5 mg y 10 mg 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 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 en demencia por Alzheimer 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: ADAS-cog (subescala cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer) (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
- Escala de valoración

	% Respuesta	
	Intención de tratar la población n = 365	Población evaluable n = 352
Grupo placebo	10%	10%
Grupo donepezilo hidrocloreuro 5 mg	18%*	18%*
Grupo Donepezilo hidrocloreuro 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 las dosis. La semivida de eliminación es aproximadamente de 70 horas, por lo tanto, la administración de dosis únicas diarias múltiples da lugar a una aproximación gradual al estado estacionario. La aproximación al estado estable se alcanza en el intervalo de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez se alcanza el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de hidrocloreuro de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día.

Los alimentos no afectaron a absorción de hidrocloreuro de donepezilo.

Distribución:

Aproximadamente el 95% de hidrocloreto 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 hidrocloreto de donepezilo en diferentes tejidos corporales no ha sido estudiada definitivamente. Sin embargo, en un estudio de equilibrio de masas llevado a cabo en varones voluntarios sanos, a las 240 horas de la administración de una dosis única de 5 mg de hidrocloreto de donepezilo ¹⁴C-marcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que hidrocloreto de donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

Biotransformación: Eliminación:

Hidrocloreto de donepezilo se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 dando lugar a múltiples metabolitos, no todos ellos identificados.

Tras la administración de una dosis única de 5mg de hidrocloreto de donepezilo ¹⁴C radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidrocloreto de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidrocloreto de donepezilo), como donepezilo-cis-N-óxido (9%), como 5-O-desmetil donepezilo (7%) y como el conjugado glucurónico del 5-O-desmetil donepezilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada fue recuperada en la orina (17% como donepezilo inalterado) y un 14,5% fue recuperada en las heces, indicando que la biotransformación y la excreción urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de hidrocloreto de donepezilo y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

Las concentraciones plasmáticas de hidrocloreto 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 de edad avanzada sanos o en pacientes con Alzheimer. Sin embargo los niveles plasmáticos medios de los pacientes concuerdan estrechamente con los de los voluntarios sanos jóvenes.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada tienen incrementadas las concentraciones de donepezilo en el estado estacionario; AUC media alrededor de 48% y C_{max} media alrededor del 39% (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Numerosos ensayos en animales de experimentación han demostrado que este compuesto causa otros efectos aparte de los efectos farmacológicos previstos, consistentes con su acción colinomimética (ver sección 4.9). 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 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

5 mg:

Aspartamo (E951)
Croscarmelosa de sodio
Estearato magnésico
Manitol (E421)
Celulosa microcristalina
Sabor a menta
Sílice coloidal anhidra
Sulfato de zinc monohidrato

10 mg:

Aspartamo (E951)
Croscarmelosa de sodio
Óxido de hierro amarillo (E172)
Estearato magnésico
Manitol (E421)
Celulosa microcristalina
Sabor a menta
Sílice coloidal anhidra
Sulfato de zinc monohidrato

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Periodo de validez tras la primera apertura:

Frasco: 6 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos bucodispersables se envasan en blíster de PVC/Aclar/Aluminio insertados en un envase de cartón o en un frasco de HPDE con cierre PP de rosca.

Tamaño de envase:

Blíster: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 o 120 comprimidos bucodispersables.

Frasco: 100 comprimidos bucodispersables.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble

C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Donepezilo Flas Sandoz 5 mg comprimidos bucodispersables EFG: 74.861
Donepezilo Flas Sandoz 10 mg comprimidos bucodispersables EFG: 74.862

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

Fecha de la primera autorización: 19/diciembre/2011
Fecha de la última renovación: 16/octubre/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2022

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