FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Para 5 mg:
Cada comprimido recubierto con película contiene: Donepezilo hidrocloruro monohidrato equivalente a 5 mg de donepezilo hidrocloruro.
Excipientes con efecto conocido: Lactosa monohidrato 98,00 mg

Para 10 mg:
Cada comprimido recubierto con película contiene: Donepezilo hidrocloruro monohidrato equivalente a 10 mg de donepezilo hidrocloruro.
Excipientes con efecto conocido: Lactosa monohidrato 196,00 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

5 mg: comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino, redondos, con los bordes biselados, biconvexos, de aproximadamente 7,14 mm de diámetro, con la inscripción “5” en una cara y liso en la otra.

10 mg: comprimidos recubiertos con película de color amarillo, redondos, biconvexos, de aproximadamente 8,73 mm de diámetro, con la inscripción “10” en una cara y liso en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

.

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y personas de edad avanzada
El tratamiento se inicia con 5 mg/día (una vez al día). 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. La dosis de 5 mg/día se debe mantener durante al menos un mes a fin de poder evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y para que se alcancen las concentraciones en estado estacionario de donepezilo hidrocloruro. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

mes, se puede incrementar la dosis de donepezilo a 10 mg/día (una vez al día). La dosis diaria máxima recomendada es 10 mg. No se han estudiado dosis mayores de 10 mg/día en los ensayos clínicos.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe efectuarse conforme a las directrices aceptadas (por ej.: DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezilo hidrocloruro sólo debe iniciarse si se cuenta con un cuidador 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, se debe evaluar periódicamente el beneficio clínico del tratamiento. Se considerará la interrupción del tratamiento cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico. No se puede predecir la respuesta individual al donepezilo hidrocloruro.

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

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

Pacientes con insuficiencia renal y hepática:
En pacientes con insuficiencia renal se puede seguir una pauta posológica similar ya que el aclaramiento donepezilo hidrocloruro no se ve afectado por esta afección.

Se debe incrementar la dosis de acuerdo a la tolerabilidad individual, puesto que los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada pueden sufrir una mayor exposición (ver sección 5.2). No existen datos de pacientes con insuficiencia hepática severa.

Forma de administración

Cognem se debe tomar por vía oral, por la noche, justo antes de acostarse.

4.3. Contraindicaciones

Cognem está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a donepezilo hidrocloruro, derivados de piperidina o 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 Cognem en pacientes con demencia de Alzheimer severa, otros tipos de demencia, ni otros tipos de deterioro de la memoria (p.ej.: deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

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

Trastornos Cardiovasculares: Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos en la frecuencia cardiaca (por ejemplo, bradicardia). La posibilidad de que se produzca este efecto puede ser particularmente importante en pacientes con "síndrome del seno enfermo" u otras alteraciones de la conducción cardiaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han notificado casos de síncope y convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de que se produzca un 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 cardiaca relevante preexistente (p. ej., insuficiencia cardiaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

Trastornos Gastrointestinales: Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o que estén recibiendo antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma concomitante, deben ser controlados en cuanto a sus síntomas.

Sin embargo, los ensayos clínicos con Donepezilo no demostraron un incremento en la incidencia de úlceras pépticas o hemorragias gastrointestinales en relación al placebo.

Aparato Genitourinario: Aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con Donepezilo, los colinomiméticos pueden causar obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

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

Los colinomiméticos pueden 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 (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 con donepezilo deberá interrumpirse.

Trastornos pulmonares: Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben prescribirse con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Debe evitarse la administración concomitante de Cognem con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Insuficiencia hepática severa: No existen datos de pacientes con insuficiencia hepática severa.

Mortalidad en Ensayos Clínicos de Demencia Vascular
Se llevaron a cabo 3 ensayos clínicos de 6 meses de duración que estudiaban a personas que cumplían los criterios NINDS-AIREN de una probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIREN están diseñados para identificar a los pacientes cuya demencia parece deberse solamente a causas vasculares y para excluir a los pacientes con enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron 2/198 (1,0%) con donepezilo hidrocloruro de 5 mg, 5/206 (2,4%) con donepezilo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hidrocloruro de 10 mg y 7/199 (3,5%) con placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron 4/208 (1,9%) con donepezilo hidrocloruro de 5 mg, 3/215 (1,4%) con donepezilo hidrocloruro de 10 mg y 1/193 (0,5%) con placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron 11/648 (1,7%) con donepezilo hidrocloruro de 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios de demencia vascular combinados en el grupo de donepezilo hidrocloruro (1,7%) fue numéricamente más alta que en el grupo placebo (1,1%), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que tomaban donepezilo hidrocloruro o placebo parecen deberse a varias causas relacionadas con problemas vasculares, lo que era de esperar en esta población de pacientes ancianos con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares graves no mortales y mortales no mostró diferencia en la tasa de acontecimientos en el grupo de donepezilo hidrocloruro respecto al de placebo.
En estudios agrupados sobre la enfermedad de Alzheimer (n = 4146), y cuando estos estudios sobre enfermedad de Alzheimer se agruparon con otros estudios de demencia incluyendo los estudios de demencia vascular (total n = 6888), la tasa de mortalidad en los grupos placebo superaba numéricamente a la de los grupos de donepezilo hidrocloruro.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ni donepezilo hidrocloruro ni ninguno de sus metabolitos inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina o digoxina en seres humanos. La administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta al metabolismo de donepezilo hidrocloruro. Estudios *in vitro* han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor medida la 2D6 están involucradas en el metabolismo de donepezilo. Los estudios de interacción farmacológica llevados a cabo *in vitro* muestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de donepezilo. Por tanto, estos y otros inhibidores de CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de 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 enzimáticos, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de donepezilo. Las combinaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución, puesto que se desconoce la magnitud del efecto de inhibición o inducción. Donepezilo hidrocloruro puede interferir con medicamentos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene capacidad para desarrollar una actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o β- bloqueantes que tienen efectos en la conducción cardiaca.

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)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de donepezilo en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no muestran efectos teratogénicos pero han mostrado toxicidad peri- y posnatal (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Cognem no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Donepezilo se excreta en la leche de ratas. Se desconoce si donepezilo hidrocloruro 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 dar el pecho.

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 mareos y somnolencia, 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

Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.
Las reacciones adversas notificadas con una frecuencia mayor que como casos aislados se enumeran más abajo, por clasificación de órganos del sistema y por frecuencia. Las frecuencias se definen 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).

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** Conducta agresiva**				Libido aumentada Hipersexualidad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Sueños anormales y pesadillas **				
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 salival			
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática que incluye hepatitis***		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres musculares			Rabdomiólisis****	
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor				
Exploraciones complementarias			Pequeño incremento en la concentración			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

			sérica de la creatininquinasa 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 cardiaco 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

4.9. Sobredosis

La mediana estimada de la dosis letal de donepezilo hidrocloruro, tras la administración de una dosis oral única a ratones y ratas es de 45 y 32 mg/kg, respectivamente, o aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg al día. En animales, se observaron signos de estimulación colinérgica relacionados con la dosis, entre los que se incluían reducción de los movimientos espontáneos, posición en decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, insuficiencia respiratoria, salivación, miosis, fasciculación e hipotermia cutánea.

La sobredosis con inhibidores de la colinesterasa puede dar lugar a crisis colinérgicas, caracterizadas por náuseas intensas, vómitos, salivación, sudores, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria, colapso y convulsiones. Existe la posibilidad de un aumento de la debilidad muscular, que podría producir la muerte si los músculos respiratorios se ven afectados.

Como en cualquier caso de sobredosis, se deben utilizar los tratamientos sintomáticos habituales. En la sobredosis con Cognem se pueden utilizar como antídoto anticolinérgicos terciarios, tales como atropina. Se recomienda administrar sulfato de atropina por vía intravenosa, ajustando la dosis a fin de conseguir el efecto deseado: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg por vía intravenosa, con dosis posteriores en función de la respuesta clínica. Se han comunicado respuestas atípicas en la tensión arterial y frecuencia cardiaca con otros colinomiméticos cuando son coadministrados con anticolinérgicos cuaternarios como glucopirrolato. Se desconoce si donepezilo hidrocloruro y/o sus metabolitos pueden eliminarse mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos contra la demencia; anticolinesterasa; Código ATC: N06DA02.

Mecanismo de acción

Donepezilo hidrocloruro es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, colinesterasa predominante en el cerebro. *In vitro* donepezilo hidrocloruro es un inhibidor de esta enzima más de 1.000 veces más potente que de la butirilcolinesterasa, enzima que se encuentra principalmente fuera del sistema nervioso central.

Demencia de Alzheimer

En pacientes con demencia de Alzheimer que participaron en los ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5 mg o 10 mg de donepezilo produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado estacionario (medida en las membranas de eritrocitos) del 63,6% y 77,3% respectivamente, medida después de la administración. Se ha demostrado que la inhibición de acetilcolinesterasa (AChE) en eritrocitos por donepezilo hidrocloruro está relacionada con los cambios en la ADAS-cog, una escala sensible que examina determinados aspectos de la cognición. No se ha estudiado el potencial de donepezilo hidrocloruro para alterar el curso de la neuropatología subyacente. Por tanto no se puede considerar que donepezilo tenga efecto en el progreso de la enfermedad.

Se ha investigado la eficacia del tratamiento de la demencia de Alzheimer con donepezilo en cuatro ensayos controlados con placebo, 2 ensayos de 6 meses de duración y 2 ensayos de un año de duración.

En el ensayo clínico de 6 meses, al finalizar el tratamiento con donepezilo hidrocloruro se realizó un análisis utilizando una combinación de tres criterios de eficacia: el ADAS-cog (una determinación de la función cognitiva), la impresión de cambio evaluada basada en la entrevista con el médico y con la opinión del cuidador (CIBIC, una determinación de la función global) y la subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia (una determinación de la capacidad en las relaciones sociales, el hogar, las aficiones y los cuidados personales).

Se consideró que respondieron al tratamiento los pacientes que cumplieron los criterios expuestos a continuación:
Respuesta = Mejoría en la ADAS-Cog de al menos 4 puntos
No deterioro en la CIBIC+
No deterioro en la subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia (CDR-ADL)

	% Respuesta	
	Población por intención de tratamiento n=365	Población evaluable n=352
Placebo	10%	10%
Donepezil 5 mg	18%*	18%*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Donepezil 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 de 3 a 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 estable. La aproximación al estado estable se alcanza en el intervalo de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez en el estado estable, las concentraciones plasmáticas de donepezilo hidrocloruro y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día.

La comida no afectó la absorción de Donepezilo hidrocloruro.

Distribución:
Aproximadamente el 95% de donepezilo hidrocloruro 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 donepezilo hidrocloruro 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 5mg de donepezilo hidrocloruro 14C radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que donepezilo hidrocloruro y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

Biotransformación/Excreción:
Donepezilo hidrocloruro se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 hasta múltiples metabolitos, no todos ellos identificados. Tras la administración de una dosis única de 5mg de donepezilo hidrocloruro ^{14}C -radiomarcado, la radiactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como donepezilo hidrocloruro inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de donepezilo hidrocloruro), como Donepezil-cis-N-oxido (9%), como 5-O-desmetil donepezilo (7%) y como el conjugado glucurónido del 5-O-desmetil donepezilo (3%).
Aproximadamente el 57% de la radiactividad 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 eliminación urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de donepezilo hidrocloruro y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

Las concentraciones plasmáticas 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 de donepezilo hidrocloruro. La farmacocinética 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada incrementaron la concentración de donepezilo en estado estacionario; lo que significa una de AUC de 48% y C_{max} de 39% (ver sección 4.2)

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Numerosos ensayos en animales de experimentación han demostrado que este compuesto causa otros efectos aparte de los efectos farmacológicos previstos, consistentes con su acción colinomimética (ver sección 4.9). Donepezilo no es mutagénico en ensayos de mutación de células de mamíferos o bacterianas. Se observaron algunos efectos clastogénicos *in vitro* a concentraciones claramente tóxicas para las células y a más de 3.000 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.

Donepezilo hidrocloruro 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

Núcleo:
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Para 5 mg:
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400
Talco (E553b)

Para 10 mg:
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400
Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Blíster formado por una lámina de PVC y otra de aluminio y frasco de HDPE con tapón de polipropileno y precinto de cierre.

Tamaños de envase:
Para frasco HDPE: 100 comprimidos
Para 5 mg: 7, 28, 56, 98, 119, 120 comprimidos
Para 10 mg: 28, 56, 98, 119, 120 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

Adamed Laboratorios, S.L.U.
C/ de las Rosas de Aravaca, 31 - 2ª planta
28023 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cognem 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG 75275
Cognem 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG 75274

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

Fecha de la primera autorización: 02/08/2012
Fecha de la renovación: 02/10/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/04/2023

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/)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios