

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donepezilo Krka 5 mg comprimidos bucodispersables EFG
Donepezilo Krka 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Donepezilo Krka 5 mg comprimidos bucodispersables EFG

Cada comprimido bucodispersable contiene 5,22 mg de hidrocloreto de donepezilo monohidrato equivalente a 5 mg de hidrocloreto de donepezilo.

Donepezilo Krka 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

Cada comprimido bucodispersable contiene 10,43 mg de hidrocloreto de donepezilo monohidrato equivalente a 10 mg de hidrocloreto de donepezilo.

Excipientes con efecto conocido:

	aspartamo (E951)	glucosa (dextrosa)	sacarosa
Donepezilo Krka 5 mg	0,75 mg	0,30 mg	0,25 mg
Donepezilo Krka 10 mg	1,50 mg	0,60 mg	0,50 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.
Comprimidos bucodispersables blancos y redondos con borde biselado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Donepezilo Krka está indicado para el tratamiento sintomático 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 dosis única diaria). La dosis de 5 mg/día se debe mantener durante al menos un mes con el fin de permitir la evaluación de las primeras respuestas clínicas al tratamiento y permitir que se alcancen concentraciones de estado estacionario de hidrocloreto de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de Donepezilo Krka puede aumentarse a 10 mg (administrados en una dosis única diaria). La dosis máxima diaria recomendada es de 10 mg. Dosis mayores de 10 mg/día no han sido estudiadas en ensayos clínicos.

El tratamiento debe ser iniciado y dirigido por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo a normas aceptadas (por ejemplo:

DSM-IV, ICD-10). El tratamiento con donepezilo solamente debe iniciarse si hay un cuidador disponible que controle regularmente la toma del medicamento por el paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse tanto tiempo como exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por este motivo el beneficio clínico de donepezilo debe ser reevaluado de forma regular. Se debe considerar la interrupción del tratamiento cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico. No se puede predecir la respuesta individual a donepezilo.

Tras la interrupción del tratamiento se observa 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 renal, ya que el aclaramiento de hidrocloreuro de donepezilo no se ve afectado por esta enfermedad.

Debido a un posible incremento de la exposición en insuficiencia hepática de intensidad de leve a moderada (ver sección 5.2), el incremento de la dosis debe realizarse de acuerdo con la tolerabilidad individual. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Donepezilo Krka en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Donepezilo Krka debe administrarse por vía oral, por la noche, justo 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 Krka por la mañana.

El comprimido debe situarse en la lengua y dejarse desintegrar antes de ser ingerido, con o sin agua, según 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.

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, o con otros tipos de alteración de la memoria (por ejemplo: deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

Anestesia:

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

Problemas cardiovasculares:

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). Este potencial efecto puede ser particularmente importante en pacientes con «síndrome del nodo sinusal enfermo» u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Se han notificado casos de síncope y de convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta 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 (hipocalcemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

Problemas gastrointestinales:

Los pacientes con un riesgo elevado de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma concomitante, deben ser controlados para detectar síntomas. Sin embargo, los estudios clínicos con hidrocloreto de donepezilo no mostraron un incremento en la incidencia de úlceras pépticas o de hemorragias gastrointestinales en relación con el placebo.

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.

Problemas 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):

SNM, una alteración potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, consciencia alterada y aumento de los niveles de creatinfosfoquinasa sérica, se ha reportado que ocurre muy raramente en asociación con el donepezilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos concomitantes. Signos adicionales pueden ser mioglobulinuria (rabdomiólisis) y fallo renal agudo. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicada sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se debe retirar el tratamiento.

Problemas pulmonares:

Debido a sus efectos colinomiméticos, 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, así como con 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 hidrocloreto de donepezilo 5 mg, 5/206 (2,4 %) con hidrocloreto 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 hidrocloreto de donepezilo 5 mg, 3/215 (1,4 %) con hidrocloreto 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 hidrocloreto de donepezilo 5 mg y 0/326 (0 %) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 hidroclicloruro de donepezilo con relación a placebo.

En los estudios combinados para la enfermedad de Alzheimer (n = 4.146), y cuando estos estudios fueron combinados con los de demencia, que incluyeron los estudios de demencia vascular (total n = 6.888), la tasa de mortalidad en los grupos de placebo superó numéricamente a la tasa en los grupos de hidroclicloruro de donepezilo.

Donepezilo Krka contiene:

- *Aspartamo (E951)*
Este medicamento contiene aspartamo. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).
- *Glucosa (dextrosa)*
Este medicamento contiene glucosa. Los pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- *Sacarosa*
Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de la sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hidroclicloruro de donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina o digoxina en humanos. La administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta al metabolismo de hidroclicloruro de donepezilo. Estudios *in vitro* han demostrado que las isoenzimas 3A4 y, en menor medida, 2D6 del citocromo P450 están involucradas en el metabolismo de donepezilo. Estudios de interacción entre fármacos 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 hidroclicloruro de donepezilo en un 30 % aproximadamente.

Inductores enzimáticos como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de donepezilo. Puesto que la magnitud de efectos inhibitorios o inductivos es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución. Hidroclicloruro de donepezilo potencialmente puede interferir con fármacos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o fármacos beta bloqueantes que tienen efectos sobre la conducción cardíaca.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de Torsade de Pointes con donepezilo. Se recomienda precaución cuando se utilice donepezilo en combinación con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc y puede ser necesaria la monitorización clínica (ECG). Algunos ejemplos son:

- Antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina)
- Antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol)
- Ciertos antidepresivos (p. ej., citalopram, escitalopram, amitriptilina)
- Otros antipsicóticos (p. ej., derivados de la fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona)
- Ciertos antibióticos (p. ej., claritromicina, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino)

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados del uso de donepezilo en mujeres embarazadas.

Estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos, pero sí han mostrado toxicidad peri y post natal (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). El riesgo potencial para humanos es desconocido.

Donepezilo Krka no debería usarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario.

Lactancia

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

Fertilidad

En estudios con animales no se observaron efectos en la fertilidad (ver sección 5.3). Sin embargo, no hay datos adecuados relativos a los efectos sobre la fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Donepezilo tiene una influencia leve o moderada sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

La demencia puede causar deterioro de la capacidad para conducir o para utilizar máquinas. Además, donepezilo puede inducir fatiga, mareos y calambres musculares, principalmente al inicio del tratamiento o al incrementar la dosis. La capacidad de los pacientes tratados con donepezilo para conducir o utilizar maquinaria compleja debe ser evaluada de forma rutinaria por el médico que los esté tratando.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas 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 clasificadas por órganos y sistemas y su frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Resfriado común				
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Anorexia				
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Alucinaciones** Agitación**				Líbido aumentada, hipersexualidad

Clasificación por órganos y sistemas	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		Conducta agresiva ** Sueños anormales y pesadillas **				d
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Síncope* Mareos Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno	Pleurótotonos (síndrome de Pisa)
<i>Trastornos cardiacos</i>			Bradicardia	Bloqueo sinoauricular Bloqueo auriculoventricular		Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo Torsade de Pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea Náuseas	Vómitos Molestias abdominales	Hemorragia Gastrointestinal, Úlceras gástrica y duodenal, Hipersecreción salival			
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Disfunción hepática que incluye hepatitis***		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción Prurito				
<i>Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Calambres musculares			Rabdomiólisis ****	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Incontinencia urinaria				
<i>Trastornos</i>	Dolor de	Fatiga				

Clasificación por órganos y sistemas	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	cabeza	Dolor				
<i>Exploraciones complementarias</i>			Pequeño incremento en la concentración sérica de la creatinina muscular			
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Accidentes, incluidas caídas				

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

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

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

**** Se ha notificado la aparición de rabdomiólisis con independencia del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha relación temporal con el inicio del tratamiento con donepezilo o el aumento de 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

Síntomas

La mediana estimada de la dosis letal de hidrocloreuro de donepezilo, tras la administración de una dosis oral única a ratones y a ratas es de 45 y de 32 mg/kg, respectivamente, es decir, aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg/día. Se observaron en animales signos de estimulación colinérgica relacionadas 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.

Tratamiento

Como en cualquier caso de sobredosis, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios tales como atropina pueden ser utilizados como antídoto en la sobredosis con Donepezilo Krka. Se recomienda la administración intravenosa de sulfato de atropina de forma titulada: una dosis inicial intravenosa de 1,0 a 2,0 mg, 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 con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato. Se desconoce si el hidrocloreto 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 anti-demencia, anticolinesterasas; código ATC: N06DA02

Mecanismo de acción

Hidrocloreto de donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. *In-vitro*, hidrocloreto de donepezilo es 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.

Eficacia clínica y seguridad

Demencia de Alzheimer

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

La eficacia del tratamiento de la demencia de Alzheimer con hidrocloreto de donepezilo ha sido investigada en cuatro ensayos controlados con placebo, dos ensayos de 6 meses de duración y dos 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: la subescala cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog) (por sus siglas en inglés, 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 Tratamiento 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 consideró que respondieron al tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente 3 - 4 horas después de la administración por vía oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con las dosis. La semivida de eliminación es de aproximadamente 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 se alcanza el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de hidrocóloro 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 hidrocóloro de donepezilo.

Distribución

Aproximadamente el 95% de hidrocóloro de donepezilo se une a las proteínas plasmáticas humanas. No se conoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepezilo. La distribución de hidrocóloro de donepezilo en diferentes tejidos corporales no ha sido estudiada de manera definitiva. Sin embargo, en un estudio de balance de masas llevado a cabo en varones voluntarios sanos, a las 240 horas de la administración de una dosis única de 5mg de hidrocóloro de donepezilo marcado con ^{14}C , aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que hidrocóloro de donepezilo y/o sus metabolitos pueden permanecer en el organismo durante más de 10 días.

Biotransformación/ Eliminación

Hidrocloruro de donepezilo se excreta en la orina tanto inalterado como metabolizado por el sistema citocromo P450 dando lugar a múltiples metabolitos, no todos ellos identificados. Tras la administración de una dosis única de 5mg de hidrocloruro de donepezilo marcado con ^{14}C , la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidrocloruro de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidrocloruro de donepezilo), como donepezilo-cis-N-óxido (9%), como 5-O-desmetil donepezilo (7%) y como el conjugado 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, que sugiere que la biotransformación y la excreción urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de hidrocloruro de donepezilo y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

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

Otras poblaciones especiales

El sexo, la raza y el hábito de fumar no tienen una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de hidrocloruro de donepezilo. La farmacocinética de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios de edad avanzada sanos o en pacientes con demencia vascular o de Alzheimer. Sin embargo, los niveles plasmáticos medios de los pacientes concordaron estrechamente con los de los voluntarios sanos jóvenes.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada tuvieron concentraciones de donepezilo en el estado estacionario incrementadas; área bajo la curva (AUC) media en torno a 48 % y concentración máxima (C_{max}) media en torno a 39 % (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Numerosos ensayos en animales de experimentación han demostrado que este compuesto produce pocos efectos aparte de los efectos farmacológicos deseados, siendo estos, consistentes con su acción colinomimética (ver sección 4.9). Hidrocloruro de donepezilo no es mutagénico en ensayos de mutación de células bacterianas y de mamíferos. 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 *in vivo* en el modelo de micronúcleos en ratón. En estudios de carcinogénesis a largo plazo realizados tanto en ratas como en ratones no hay evidencia alguna de potencial oncogénico.

Hidrocloruro de donepezilo no tuvo efectos sobre la fertilidad de las ratas, y no fue teratogénico ni en ratas ni en conejos, pero tuvo un ligero efecto sobre la muerte fetal y sobre la supervivencia temprana de las crías 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

Manitol (E421)
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa, poco sustituida

Saborizante de banana (maltodextrina, dextrosa, sacarosa y goma arábica)
Aspartamo (E951)
Silicato de calcio
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres (película de OPA/Al/PVC y lámina de apertura de PET/Al) conteniendo 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 comprimidos bucodispersables en un estuche de cartón.

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

KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Donepezilo Krka 5 mg comprimidos bucodispersables EFG
73.333

Donepezilo Krka 10 mg comprimidos bucodispersables EFG
73.334

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

Fecha de la primera autorización : 27/10/2016
Fecha de la última renovación : 09/02/2017

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/>).