

# LRPAN® PLUS

MEMANTINA CLORHIDRATO  
DONEPECILO CLORHIDRATO

CÁPSULAS DE  
LIBERACIÓN  
PROLONGADA

Venta Bajo Receta Archivada - Industria Argentina

## Fórmulas

**LRPAN PLUS 1410:** cada cápsula de liberación prolongada contiene: memantina clorhidrato 14 mg; donepecilo clorhidrato 10 mg; Excipientes: Núcleo de microbela: hidroxipropilcelulosa K100 14,000 mg; hidroxipropilcelulosa 1,400 mg; fosfato tricálcico 40,320 mg; dióxido de silicio coloidal 0,350 mg; talco 1,050 mg; estearato de magnesio 1,700 mg; Cubierta de microbela: opadry EC 5,825 mg (etilcelulosa 3,000 mg; talco 1,185 mg; hidroxipropilcelulosa 1,194 mg; triestricato 0,466 mg); hidroxipropilcelulosa E5 0,175 mg; Granulado: almidón de maíz 19,000 mg; povidona K30 3,600 mg; celulosa microcristalina 55,980 mg; croscarmelosa sódica 6,000 mg; talco 3,400 mg; estearato de magnesio 1,700 mg; dióxido de silicio coloidal 0,350 mg; talco 1,050 mg; colorante azul Allura FD&C Nº 40 (CI 16035) 0,0084 mg; dióxido de titanio 0,3798 mg; gelatina 75,4216 mg

**LRPAN PLUS 28 mg:** cada cápsula de liberación prolongada contiene: memantina clorhidrato 28 mg; donepecilo clorhidrato 10 mg; Excipientes: Núcleo de microbela: hidroxipropilcelulosa K100 28,000 mg; hidroxipropilcelulosa 2,800 mg; fosfato tricálcico 80,640 mg; dióxido de silicio coloidal 0,700 mg; talco 2,100 mg; estearato de magnesio 1,400 mg; Cubierta de microbela: opadry EC 11,650 mg (etilcelulosa 6,000 mg; talco 2,333 mg; hidroxipropilcelulosa 2,388 mg; triestricato 0,932 mg); hidroxipropilcelulosa E5 0,350 mg; Granulado: almidón de maíz 19,000 mg; povidona K30 3,600 mg; celulosa microcristalina 54,160 mg; croscarmelosa sódica 6,000 mg; talco 3,400 mg; estearato de magnesio 1,700 mg; dióxido de silicio coloidal 0,350 mg; talco 1,050 mg; colorante amarillo E127 0,0024 mg; colorante amarillo (CI 16185) 0,0033 mg; dióxido de titanio 0,4927 mg; gelatina 75,4258 mg

**Acción Terapéutica:** Antidemential. Código ATC: N06DA52

## Indicaciones

LRPAN PLUS está indicado para el tratamiento de la demencia del tipo Alzheimer de moderada a grave en pacientes que se mantienen estables con donepecilo clorhidrato de memantina (10 mg dos veces al día o 28 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepecilo 10 mg.

- clorhidrato de memantina 10 mg dos veces al día y 14 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepecilo 10 mg (en pacientes con deterioro renal grave).

## Acción Farmacológica

Las cápsulas de LIRPAN PLUS contienen dos medicamentos aprobados: clorhidrato de memantina de liberación prolongada y clorhidrato de donepecilo. Se postula que cada uno de estos medicamentos tiene un mecanismo diferente en la enfermedad de Alzheimer.

## Memantina

Se ha establecido la hipótesis de que la activación persistente de los receptores NMDA del sistema nervioso central por parte del glutamato, aminoácido excitador, contribuye a los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Se ha postulado que la memantina ejerce su efecto terapéutico mediante su acción como antagonista no competitivo (canal abierto) de los receptores NMDA de afinidad leve a moderada que se une preferentemente a los canales de calcio mediados por los receptores NMDA. No hay indicios de que la memantina prevenga o demore la neurodegeneración en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

## Donepecilo

Las teorías actuales acerca de la patogenia de los signos y síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer atribuyen a la deficiencia de la acetilcolina un rol fundamental en la fisiopatología. Se postula que el donepecilo ejerce su efecto terapéutico al mejorar la función colinérgica. Esto se logra al aumentar la concentración de acetilcolina en el sistema nervioso central mediante la inhibición reversible de la acetilcolinesterasa. No hay indicios de que el donepecilo prevenga o demore la neurodegeneración en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

## Farmacocinética

**Clorhidrato de memantina**  
La memantina se absorbe bien después de la administración oral y exhibe una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéuticas. Se excreta principalmente en la orina, sin modificaciones en la vida media de eliminación terminal (entre 60 y 80 horas, aproximadamente). En un estudio donde se comparaban 28 mg una vez al día de clorhidrato de memantina de liberación prolongada con 10 mg dos veces al día de clorhidrato de memantina, los valores de C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-24</sub> fueron un 48% y un 33% mayores con el régimen de administración de dosis de clorhidrato de memantina de liberación prolongada, respectivamente.

Después de la administración de múltiples dosis de clorhidrato de memantina de liberación prolongada, las concentraciones plasmáticas de la memantina se alcanzan entre 9 y 12 horas, aproximadamente, después de los días.

Después de la administración de una dosis única, no hay diferencia en la exposición a la memantina en función de la edad. No se observó una diferencia en la farmacocinética de liberación prolongada cuando el medicamento se administra con o sin alimentos. No obstante, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan alrededor de 18 horas después de la administración por los receptores NMDA. No hay indicios de que la memantina de la administración sin haber ingerido alimentos.

## Distribución

El volumen medio de distribución de la memantina es de 9 a 11 l/kg y la unión a proteínas plasmáticas es baja (45%).

## Metabolismo

La memantina experimenta un metabolismo hepático parcial. El sistema de la enzima hepática microsómica CYP450 no juega un papel importante en el metabolismo de la memantina.

## Eliminación

La memantina se excreta principalmente en la orina, sin modificaciones, y posee una vida media de eliminación terminal de entre 60 y 80 horas, aproximadamente. Alrededor del 1

## 1

### Posología y Modo de administración

#### Dosis recomendada

Los pacientes que se mantienen estables con clorhidrato de memantina (10 mg dos veces al día o 28 mg de liberación prolongada una vez al día) y clorhidrato de donepecilo 10 mg pueden cambiar a LIRPAN PLUS 28 mg/10 mg, administrado una vez al día por la noche. El paciente debe ser monitoreado por los efectos adversos de la combinación de clorhidrato de memantina y clorhidrato de donepecilo administrados por separado. Si el paciente omite una dosis única de LIRPAN PLUS, debe tomar la siguiente dosis según lo programado, sin duplicar la dosis.

#### Información de administración

LRPAN PLUS puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de LIRPAN PLUS se deben tragar enteras. Las cápsulas de LIRPAN PLUS no se deben abrir, masticar ni triturar.

#### Administración de dosis a pacientes con deterioro renal grave

Los pacientes con deterioro renal grave (clearance de creatinina de 5 a 29 ml/min, de moderado a grave) deben tomar LIRPAN PLUS 28 mg/10 mg una vez al día por la noche. Los pacientes con deterioro renal leve a moderado (clearance de creatinina de 30 a 49 ml/min) deben tomar LIRPAN PLUS 28 mg/10 mg una vez al día por la noche. Los pacientes con deterioro renal leve (clearance de creatinina de 50 a 69 ml/min) deben tomar LIRPAN PLUS 28 mg/10 mg una vez al día por la noche. Los pacientes con deterioro renal leve a moderado (clearance de creatinina de 30 a 49 ml/min) deben tomar LIRPAN PLUS 28 mg/10 mg una vez al día por la noche. Los pacientes con deterioro renal leve a moderado (clearance de creatinina de 30 a 49 ml/min) deben tomar LIRPAN PLUS 28 mg/10 mg una vez al día por la noche.

## Contraindicaciones

LRPAN PLUS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de memantina, al clorhidrato de donepecilo, a los derivados de la piperidina o a cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación.

## Advertencias y Precauciones

No se recomienda la administración de LIRPAN PLUS en pacientes con deterioro renal grave. Al ser un inhibidor de la colinesterasa, es probable que el clorhidrato de donepecilo intensifique la relación muscular del tipo inducido por suxametonio durante la anestesia.

## Efectos cardiovasculares

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos en los nodos sinuauricular y ventriculoauricular. Estos efectos pueden manifestarse como bradicardia o bloqueo cardíaco en pacientes con o sin anomalías subyacentes conocidas en la conducción cardíaca. Se han notificado episodios de síncope en asociación con el uso del clorhidrato de donepecilo.

**-Enfermedad de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal**  
Mediante su acción primaria, se espera que los inhibidores de la colinesterasa aumenten la secreción de ácido gástrico a la mayor actividad colinérgica. Los estudios clínicos sobre el clorhidrato de donepecilo con una dosis de 5 mg/día a 10 mg/día no mostraron un aumento, en relación con el placebo, en la incidencia de la enfermedad de úlcera péptica ni la hemorragia gastrointestinal. Se debe controlar atentamente a los pacientes tratados con LIRPAN PLUS para detectar síntomas de hemorragia gastrointestinal activa u otros efectos adversos en pacientes con enfermedad de Alzheimer que desarrollan úlceras, p. ej., los que tienen antecedentes de enfermedad ulcerosa o los que reciben de manera simultánea antiinflamatorios no esteroides (AINE).

## Resaca y vómitos

Se ha demostrado que, una vez iniciada su administración y como consecuencia de sus propiedades farmacológicas, el clorhidrato de donepecilo produce diarrea, náuseas y vómitos. La incidencia de estos efectos adversos es mayor en los pacientes tratados con LIRPAN PLUS que con placebo. Si los síntomas persisten, se debe considerar la suspensión de la administración de LIRPAN PLUS. Si los síntomas persisten, se debe considerar la suspensión de la administración de LIRPAN PLUS.

## -Afecciones genitourinarias

Si bien esto no se observó en los estudios clínicos del clorhidrato de donepecilo, los parasimpaticomiméticos pueden provocar la obstrucción de la vía de salida vesicular. Las afecciones que elevan el pH de la orina disminuyen la eliminación urinaria de memantina, esto da lugar a mayores niveles plasmáticos de memantina.

## -Convulsiones

Se cree que los parasimpaticomiméticos, incluido el clorhidrato de donepecilo, tienen un efecto potencial para provocar convulsiones generalizadas. No obstante, las convulsiones pueden ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

## -Afecciones pulmonares

Debido a su acción parasimpaticomimética, los inhibidores de la colinesterasa se deben recetar con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

## LIRPAN PLUS contiene Eritrosina como colorante.

### Interacciones medicamentosas

#### -Clorhidrato de memantina

Uso con inhibidores de la colinesterasa  
La administración simultánea de memantina con el inhibidor de la AChE, el clorhidrato de donepecilo, no afectó la farmacocinética de ninguno de los compuestos. Además, la memantina no afectó la inhibición de la AChE por parte del donepecilo. En un estudio clínico controlado de 24 semanas con pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave, el perfil de eventos adversos observado con una combinación de memantina de liberación inmediata y donepecilo fue similar al del donepecilo solo.

Efecto de la memantina sobre el metabolismo de otros fármacos  
En estudios in vitro realizados con sustratos de enzimas CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4), se observó una inhibición mínima de estas enzimas por parte de la memantina. Asimismo, los estudios in vitro indican que con concentraciones que superan las asociadas a la eficacia, la memantina no induce las isoenzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 ni CYP3A4. Se han realizado estudios farmacocinéticos con los fármacos metabolizados por estas enzimas.

Se llevaron a cabo estudios de farmacocinética para evaluar el potencial de interacción de la memantina con los fármacos que afectan el metabolismo de donepecilo. El estudio farmacocinético del sustrato de CYP2B6 bupropión, ni de su metabolito hidrox bupropión. Además, la memantina no afectó la farmacocinética ni la farmacodinamia de la warfarina, según se evaluó mediante la protrombina INR.

Efecto de otros fármacos sobre la memantina  
La memantina se elimina principalmente por vía renal y no se prevé que los fármacos que sean sustratos o inhibidores del sistema de CYP450 alteren la farmacocinética de la memantina. Una dosis única de bupropión no afectó la farmacocinética de la memantina en un estudio clínico.

Fármacos eliminados mediante mecanismos renales  
Puesto que la memantina se elimina, en parte, mediante la secreción tubular, la administración simultánea de fármacos que afectan el sistema de secreción tubular puede afectar la eliminación renal, incluidos hidroclorotiazida (HCTZ), triamtereno (TA), metformina, cimetidina, ranitidina, quinidina y nicotina, podría provocar, potencialmente, una alteración en los niveles plasmáticos de ambos fármacos. Sin embargo, la administración simultánea de clorhidrato de memantina y HCTZ/TA no afectó la biodisponibilidad de la memantina ni de TA, y la biodisponibilidad de HCTZ fue un 20% menor. Asimismo, la administración

## 3

## 4

48% del fármaco administrado se excreta sin modificaciones en la orina; el resto se convierte principalmente en tres metabolitos polares que poseen un nivel mínimo de actividad antagonista de los receptores NMDA; el conjugado N-glucuronido, 6-hidroxi-memantina y el conjugado N-glucuronido-desmetilado. Un 74% en total de la dosis administrada se excreta como la suma del fármaco original y del conjugado N-glucuronido. El clearance renal implica la secreción tubular activa moderada por la reabsorción tubular dependiente del pH.

## Farmacocinética en poblaciones especiales

### Deterioro renal

La farmacocinética de la memantina se evaluó después de la administración por vía oral de una dosis única de 20 mg de clorhidrato de memantina en 8 sujetos con deterioro renal leve (clearance de creatinina (CL<sub>cr</sub>) >= 50-80 ml/min), 8 sujetos con deterioro renal moderado (CL<sub>cr</sub> >= 30-49 ml/min), 7 sujetos con deterioro renal grave (CL<sub>cr</sub> < 30 ml/min) y 8 sujetos sanos (CL<sub>cr</sub> >= 80 ml/min) respecto de quienes se intentó que fueran similares, en cuanto a la edad, peso y sexo. Los sujetos con deterioro renal leve y sexo masculino tuvieron un tiempo de vida media de eliminación (t<sub>1/2</sub>) más largo que los sujetos con deterioro renal leve, moderado y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. La vida media de eliminación fue similar en los sujetos con deterioro renal leve, moderado y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos.

### Deterioro hepático

La farmacocinética de la memantina se evaluó después de la administración por vía oral de dosis únicas de 20 mg en 8 sujetos con deterioro hepático moderado (Clase B según la escala Child-Pugh, puntuación de 7 a 9) y 8 sujetos similares a los sujetos con deterioro hepático en cuanto a su edad, peso y sexo. No hubo cambios en la exposición a la memantina en los sujetos con deterioro hepático moderado en comparación con los sujetos sanos. Sin embargo, la vida media de eliminación terminal aumentó aproximadamente un 16% en los sujetos con deterioro hepático moderado en comparación con los sujetos sanos. No se evaluó la farmacocinética de la memantina en pacientes con deterioro hepático grave.

### Sexo

Después de la administración de dosis múltiples de clorhidrato de memantina 20 mg por día, la exposición de las mujeres fue aproximadamente un 45% mayor que la de los hombres, pero no hubo diferencias en la exposición cuando se tuvo en cuenta el peso corporal.

### Personas de edad avanzada

La farmacocinética de la memantina es similar entre sujetos jóvenes y de edad avanzada. **Clorhidrato de donepecilo**  
La farmacocinética de donepecilo es lineal en un rango de dosis de 1 a 10 mg administradas una vez al día. La velocidad y el grado de absorción de los comprimidos de clorhidrato de donepecilo no se ven influenciados por la ingesta de alimentos.

El donepecilo se absorbe con una biodisponibilidad oral relativa del 100% y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas en 3 a 4 horas. La vida media de eliminación del donepecilo es de alrededor de 70 horas, y el clearance plasmático medio (CL<sub>p</sub>) medio es de 0,13 a 0,19 l/h/kg. Después de la administración de dosis múltiples, donepecilo se acumula en plasma entre 4 y 7 veces, y el estado estacionario se alcanza en 15 días. El volumen en estado estacionario de la distribución es de 12 a 16 l/kg y donepecilo se une aproximadamente en un 86% a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a albúminas (alrededor del 75%) y a alta-1-glicoproteína ácida (alrededor del 21%) en el rango de concentración de 2 a 1000 ng/ml.

El clearance de donepecilo es similar en hombres y mujeres. Después de la administración de donepecilo se absorbe con una biodisponibilidad oral del 100%. Aproximadamente el 57% y el 15% de la radioactividad total se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, en un período de 10 días, mientras que el 28% quedó sin recuperar; el 17% de la dosis de donepecilo administrada en la orina se recuperó como fármaco intacto. El análisis del efecto del genotipo CYP2D6 en los pacientes con Alzheimer mostró que los pacientes con clearance inferior a los subgrupos del genotipo CYP2D6. Cuando se los comparó con los metabolizadores extensos, los metabolizadores deficientes tuvieron un clearance un 31,5% más lento y los metabolizadores ultra rápidos tuvieron un clearance un 44% más rápido. Estos resultados sugirieron que CYP2D6 tiene un papel menor en el metabolismo del donepecilo.

### Deterioro renal

En un estudio de 11 pacientes con deterioro renal de moderado a grave (CL<sub>cr</sub> < 18 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el clearance del clorhidrato de donepecilo no difirió respecto de 11 sujetos sanos de sexo similares.

### Enfermedad hepática

En un estudio de 10 pacientes con cirrosis alcohólica estable, el clearance del clorhidrato de donepecilo disminuyó en un 20% respecto de 10 sujetos sanos de edad y sexo similares.

### Edad

No se realizaron estudios formales de farmacocinética para evaluar las diferencias relativas a la edad en la farmacocinética del clorhidrato de donepecilo. El análisis de la farmacocinética plasmática sugirió que el clearance de donepecilo de los pacientes disminuye el aumento de la edad. En comparación con los sujetos de 65 años, los sujetos de 90 años tienen una disminución de 17% en el clearance, mientras que los sujetos de 75 años tienen un aumento de 3% en el clearance. El efecto de la edad en el donepecilo puede no ser clínicamente significativo.

### Sexo y raza

No se realizaron estudios de farmacocinética específicos para investigar los efectos del sexo y de la raza en la eliminación del clorhidrato de donepecilo. No obstante, los análisis de farmacocinética retrospectivos y los análisis de la farmacocinética poblacional sobre las concentraciones plasmáticas máximas de donepecilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer indicaron que ni el sexo ni la raza (japonesa y caucásica) afectaron el clearance del donepecilo.

### Peso corporal

Se observó una relación entre el peso corporal y el clearance. En un rango de pesos corporales de 50 kg a 110 kg, el clearance aumentó de 7,77 l/h a 14,04 l/h, con un valor de 10 l/h respecto de las personas de 70 kg.

## 2

simultánea del clorhidrato de memantina con el fármaco antihipertensivo (gliburida y clorhidrato de metformina) no afectó la farmacocinética de la memantina, la metformina ni la gliburida. Se evaluó el efecto hipoglucémico en pacientes con deterioro renal leve con gliburida y clorhidrato de metformina, lo que indicó la ausencia de una interacción farmacocinética.

Farmacos con una alta unión a las proteínas plasmáticas  
Puesto que la unión de la memantina a las proteínas plasmáticas es baja (45%), resulta poco probable que exista interacción con algunos fármacos que tengan una alta unión a proteínas plasmáticas, como la warfarina y la digoxina.

### Uso de memantina con fármacos que alcalinizan la orina

El clearance de una dosis única de donepecilo se redujo un 60% aproximadamente en condiciones de orina alcalina con un pH de 8. Por lo tanto, las alteraciones en el pH de la orina hacia el estado alcalino pueden conducir a una acumulación del fármaco con un posible aumento de las reacciones adversas. Se debe utilizar con precaución la dosis de donepecilo en pacientes que toman inhibidores de la acidosa carbónica, bicarbonato de sodio) y la condición clínica del paciente (p. ej., acidosis tubular renal o infecciones graves de las vías urinarias). Por lo tanto, la memantina se debe utilizar con precaución en estos casos.

Uso de memantina con otros antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA)  
Todavía no se ha evaluado de manera sistemática el uso combinado del clorhidrato de memantina con otros antagonistas de NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano) y dicho uso debe abordarse con precaución.

### Clorhidrato de donepecilo

Efecto del clorhidrato de donepecilo sobre el metabolismo de otros fármacos  
No se han realizado ensayos clínicos in vivo para investigar el efecto del clorhidrato de donepecilo sobre el metabolismo de fármacos que se eliminan a través de CYP450 (p. ej., cisaprida, terfenadina) o de CYP2D6 (p. ej., imipramina). No obstante, los estudios in vitro de CYP450 mostraron una baja unión a estas enzimas (valor medio de Ki de aproximadamente 164 nM) que, de hecho, indica las concentraciones plasmáticas del donepecilo (0,164 nM), indica poca probabilidad de interferencia. Sobre la base de los estudios in vitro, donepecilo no se ve afectado por furosemida, digoxina ni metoprolol.

Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo tiene algún potencial de inducción enzimática. Se evaluó el potencial de interacción del clorhidrato de donepecilo con la cimetidina, rifampina, digoxina y ketoconazol en estudios farmacocinéticos formales. No se observaron efectos del clorhidrato de donepecilo sobre la farmacocinética de estos fármacos.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del clorhidrato de donepecilo  
Los estudios in vitro de interacción de fármacos formales que la administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta de manera significativa el metabolismo del clorhidrato de donepecilo.

Un estudio in vitro demostró que el donepecilo no es un sustrato de la glucoproteína P. **Efecto de fármacos inhibidores de la CYP2D6**  
Se identificó un efecto mínimo de los inhibidores de CYP2D6 (p.ej: quinidina) en un análisis farmacocinético de interacción de fármacos que se eliminan a través de CYP450 (p. ej., cisaprida, terfenadina) o de CYP2D6 (p. ej., imipramina). No obstante, los estudios in vitro de CYP450 mostraron una baja unión a estas enzimas (valor medio de Ki de aproximadamente 164 nM) que, de hecho, indica las concentraciones plasmáticas del donepecilo (0,164 nM), indica poca probabilidad de interferencia. Sobre la base de los estudios in vitro, donepecilo no se ve afectado por furosemida, digoxina ni metoprolol.

Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo tiene algún potencial de inducción enzimática. Se evaluó el potencial de interacción del clorhidrato de donepecilo con la cimetidina, rifampina, digoxina y ketoconazol en estudios farmacocinéticos formales. No se observaron efectos del clorhidrato de donepecilo sobre la farmacocinética de estos fármacos.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del clorhidrato de donepecilo  
Los estudios in vitro de interacción de fármacos formales que la administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta de manera significativa el metabolismo del clorhidrato de donepecilo.

Un estudio in vitro demostró que el donepecilo no es un sustrato de la glucoproteína P. **Efecto de fármacos inhibidores de la CYP2D6**  
Se identificó un efecto mínimo de los inhibidores de CYP2D6 (p.ej: quinidina) en un análisis farmacocinético de interacción de fármacos que se eliminan a través de CYP450 (p. ej., cisaprida, terfenadina) o de CYP2D6 (p. ej., imipramina). No obstante, los estudios in vitro de CYP450 mostraron una baja unión a estas enzimas (valor medio de Ki de aproximadamente 164 nM) que, de hecho, indica las concentraciones plasmáticas del donepecilo (0,164 nM), indica poca probabilidad de interferencia. Sobre la base de los estudios in vitro, donepecilo no se ve afectado por furosemida, digoxina ni metoprolol.

Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo tiene algún potencial de inducción enzimática. Se evaluó el potencial de interacción del clorhidrato de donepecilo con la cimetidina, rifampina, digoxina y ketoconazol en estudios farmacocinéticos formales. No se observaron efectos del clorhidrato de donepecilo sobre la farmacocinética de estos fármacos.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del clorhidrato de donepecilo  
Los estudios in vitro de interacción de fármacos formales que la administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta de manera significativa el metabolismo del clorhidrato de donepecilo.

Un estudio in vitro demostró que el donepecilo no es un sustrato de la glucoproteína P. **Efecto de fármacos inhibidores de la CYP2D6**  
Se identificó un efecto mínimo de los inhibidores de CYP2D6 (p.ej: quinidina) en un análisis farmacocinético de interacción de fármacos que se eliminan a través de CYP450 (p. ej., cisaprida, terfenadina) o de CYP2D6 (p. ej., imipramina). No obstante, los estudios in vitro de CYP450 mostraron una baja unión a estas enzimas (valor medio de Ki de aproximadamente 164 nM) que, de hecho, indica las concentraciones plasmáticas del donepecilo (0,164 nM), indica poca probabilidad de interferencia. Sobre la base de los estudios in vitro, donepecilo no se ve afectado por furosemida, digoxina ni metoprolol.

Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo tiene algún potencial de inducción enzimática. Se evaluó el potencial de interacción del clorhidrato de donepecilo con la cimetidina, rifampina, digoxina y ketoconazol en estudios farmacocinéticos formales. No se observaron efectos del clorhidrato de donepecilo sobre la farmacocinética de estos fármacos.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del clorhidrato de donepecilo  
Los estudios in vitro de interacción de fármacos formales que la administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta de manera significativa el metabolismo del clorhidrato de donepecilo.

Un estudio in vitro demostró que el donepecilo no es un sustrato de la glucoproteína P. **Efecto de fármacos inhibidores de la CYP2D6**  
Se identificó un efecto mínimo de los inhibidores de CYP2D6 (p.ej: quinidina) en un análisis farmacocinético de interacción de fármacos que se eliminan a través de CYP450 (p. ej., cisaprida, terfenadina) o de CYP2D6 (p. ej., imipramina). No obstante, los estudios in vitro de CYP450 mostraron una baja unión a estas enzimas (valor medio de Ki de aproximadamente 164 nM) que, de hecho, indica las concentraciones plasmáticas del donepecilo (0,164 nM), indica poca probabilidad de interferencia. Sobre la base de los estudios in vitro, donepecilo no se ve afectado por furosemida, digoxina ni metoprolol.

Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo tiene algún potencial de inducción enzimática. Se evaluó el potencial de interacción del clorhidrato de donepecilo con la cimetidina, rifampina, digoxina y ketoconazol en estudios farmacocinéticos formales. No se observaron efectos del clorhidrato de donepecilo sobre la farmacocinética de estos fármacos.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del clorhidrato de donepecilo  
Los estudios in vitro de interacción de fármacos formales que la administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta de manera significativa el metabolismo del clorhidrato de donepecilo.

Un estudio in vitro demostró que el donepecilo no es un sustrato de la glucoproteína P. **Efecto de fármacos inhibidores de la CYP2D6**  
Se identificó un efecto mínimo de los inhibidores de CYP2D6 (p.ej: quinidina) en un análisis farmacocinético de interacción de fármacos que se eliminan a través de CYP450 (p. ej., cisaprida, terfenadina) o de CYP2D6 (p. ej., imipramina). No obstante, los estudios in vitro de CYP450 mostraron una baja unión a estas enzimas (valor medio de Ki de aproximadamente 164 nM) que, de hecho, indica las concentraciones plasmáticas del donepecilo (0,164 nM), indica poca probabilidad de interferencia. Sobre la base de los estudios in vitro, donepecilo no se ve afectado por furosemida, digoxina ni metoprolol.

Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo tiene algún potencial de inducción enzimática. Se evaluó el potencial de interacción del clorhidrato de donepecilo con la cimetidina, rifampina, digoxina y ketoconazol en estudios farmacocinéticos formales. No se observaron efectos del clorhidrato de donepecilo sobre la farmacocinética de estos fármacos.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del clorhidrato de donepecilo  
Los estudios in vitro de interacción de fármacos formales que la administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta de manera significativa el metabolismo del clorhidrato de donepecilo.

Un estudio in vitro demostró que el donepecilo no es un sustrato de la glucoproteína P. **Efecto de fármacos inhibidores de la CYP2D6**  
Se identificó un efecto mínimo de los inhibidores de CYP2D6 (p.ej: quinidina) en un análisis farmacocinético de interacción de fármacos que se eliminan a través de CYP450 (p. ej., cisaprida, terfenadina) o de CYP2D6 (p. ej., imipramina). No obstante, los estudios in vitro de CYP450 mostraron una baja unión a estas enzimas (valor medio de Ki de aproximadamente 164 nM) que, de hecho, indica las concentraciones plasmáticas del donepecilo (0,164 nM), indica poca probabilidad de interferencia. Sobre la base de los estudios in vitro, donepecilo no se ve afectado por furosemida, digoxina ni metoprolol.

Se desconoce si el clorhidrato de donepecilo tiene algún potencial de inducción enzimática. Se evaluó el potencial de interacción del clorhidrato de donepecilo con la cimetidina, rifampina, digoxina y ketoconazol en estudios farmacocinéticos formales. No se observaron efectos del clorhidrato de donepecilo sobre la farmacocinética de estos fármacos.

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo del clorhidrato de donepecilo  
Los estudios in vitro de interacción de fármacos formales que la administración concomitante de digoxina o cimetidina no afecta de manera significativa el metabolismo del clorhidrato de donepecilo.

Un estudio in vitro demostró que el donepecilo no es un sustrato de la glucoproteína P. **Efecto de fármacos inhibidores de la CYP2D6**  
Se identificó un efecto mínimo de los inhibidores de CYP2D6 (p.ej: quinidina) en un análisis farmacocinético de interacción de fármacos que se eliminan a través de CYP450 (p. ej., cisaprida, terfenadina) o de CYP2D6 (p. ej., imipramina). No obstante, los estudios in vitro de CYP450 mostraron una baja unión a estas enzimas (valor medio de Ki de aproximadamente 164 nM) que, de hecho, indica las concentraciones plasmáticas del donepecilo (0,164 nM), indica poca probabilidad de interferencia. Sobre la base de