

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donepezilo Flas Aurovitas Spain 5 mg comprimidos bucodispersables EFG
Donepezilo Flas Aurovitas Spain 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable de Donepezilo Flas Aurovitas Spain 5 mg contiene 5 mg de hidrocloreuro de donepezilo.

Cada comprimido bucodispersable de Donepezilo Flas Aurovitas Spain 10 mg contiene 10 mg de hidrocloreuro de donepezilo.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido bucodispersable de Donepezilo Flas Aurovitas Spain 5 mg contiene 124,7 mg de lactosa (como lactosa monohidrato) y 5 mg de aspartamo (E951).

Cada comprimido bucodispersable de Donepezilo Flas Aurovitas Spain 10 mg contiene 249,4 mg de lactosa (como lactosa monohidrato) y 10 mg de aspartamo (E951).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Los comprimidos bucodispersables de Donepezilo Flas Aurovitas Spain 5 mg son de color blanco a blanquecino, redondos, planos, con bordes biselados, grabados con un '5' en una de sus caras.

Los comprimidos bucodispersables de Donepezilo Flas Aurovitas Spain 10 mg son de color blanco a blanquecino, redondos, planos, con bordes biselados, grabados con un '10' en una de sus caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Donepezilo está indicado para el tratamiento sintomático de la enfermedad 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 la evaluación de las primeras respuestas clínicas al tratamiento y para permitir que se alcancen las concentraciones del estado estacionario de hidrocloreuro de donepezilo. Tras la evaluación clínica del tratamiento con 5 mg/día durante un mes, la dosis de donepezilo puede incrementarse hasta 10 mg/día (administrados en una sola dosis al día). La dosis diaria máxima recomendada es de 10 mg. En los ensayos clínicos no se han estudiado dosis mayores de 10 mg/día.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo a las guías aceptadas (p.ej. DSM IV, ICD 10). El tratamiento con donepezilo sólo debe iniciarse si hay un cuidador disponible que controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuar siempre que exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por consiguiente, el beneficio clínico de donepezilo debe ser reevaluado regularmente.

Debe considerarse la interrupción del tratamiento cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico. 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.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia renal, ya que el aclaramiento del hidrocloreto de donepezilo no se ve afectado por este trastorno.

Debido al posible aumento de la exposición en insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2), el aumento 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 en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

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

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

El comprimido debe situarse en la lengua y dejar que se disgregue antes de ingerirlo con o sin agua, conforme prefiera el paciente.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, 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 u 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.

Trastornos 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 especialmente importante en pacientes con el “síndrome del seno enfermo” u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sino-auricular o auriculoventricular.

Se han notificado casos de síncope y 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 (hipocalemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

Trastornos Gastrointestinales: Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, p. ej., aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma concurrente, deben ser controlados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los ensayos clínicos con donepezilo no mostraron un incremento, con relación a placebo, en la incidencia de úlceras pépticas o de hemorragia gastrointestinal.

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

Trastornos Neurológicos: Convulsiones: se cree que los colinomiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad convulsiva también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer. Los colinomiméticos pueden tener la capacidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): Se ha notificado muy raramente en asociación con donepezilo la aparición del SNM, trastorno potencialmente amenazante para la vida caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, disautonomía, alteración de la consciencia y niveles elevados de creatina fosfoquinasa sérica, especialmente en pacientes que también estaban recibiendo antipsicóticos de forma concomitante. Otros signos adicionales pueden ser mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o si presenta fiebre alta sin explicación y sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, debe interrumpirse el tratamiento.

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

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

Insuficiencia Hepática Grave: No existen datos respecto a los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias sobre excipientes

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

Este medicamento contiene 124,7 mg de aspartamo en cada comprimido bucodispersable de 5 mg y 249,4 mg en cada comprimido bucodispersable de 10 mg.

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”.

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 vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIREN están diseñados para identificar pacientes cuya demencia parece ser debida únicamente a causas vasculares y para excluir a los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. En el primer ensayo, las tasas de mortalidad

fueron 2/198 (1,0%) con hidroclicloruro de donepezilo 5 mg, 5/206 (2,4%) con hidroclicloruro de donepezilo 10 mg y 7/199 (3,5%) con placebo. En el segundo ensayo, las tasas de mortalidad fueron 4/208 (1,9%) con hidroclicloruro de donepezilo 5 mg, 3/215 (1,4%) con hidroclicloruro de donepezilo 10 mg y 1/193 (0,5%) con placebo. En el tercer ensayo, las tasas de mortalidad fueron 11/648 (1,7%) con hidroclicloruro de donepezilo 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de hidroclicloruro de donepezilo (1,7%) fue numéricamente mayor que en el grupo placebo (1,1%), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que tomaron hidroclicloruro de donepezilo o placebo parecen ser el resultado de varias causas vasculares relacionadas que se podrían esperar en esta población de avanzada edad con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares no mortales y mortales graves no mostró diferencia en la incidencia en el grupo de hidroclicloruro de donepezilo con relación a placebo.

En los ensayos combinados para la enfermedad de Alzheimer (n=4146), y cuando estos ensayos de la enfermedad de Alzheimer fueron combinados con otros ensayos de demencia incluyendo los estudios de demencia vascular (total n=6888), la tasa de mortalidad en los grupos placebo superó numéricamente a la tasa en los grupos de hidroclicloruro de donepezilo.

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 concurrente de digoxina o cimetidina no afecta al metabolismo de hidroclicloruro de donepezilo. Estudios *in vitro* han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción las 2D6 están involucradas en el metabolismo de donepezilo. Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo *in vitro* demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de CYP3A4, tales como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, tales 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, tales como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de donepezilo. Puesto que la magnitud de un efecto inhibidor o inductor es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución. Hidroclicloruro de donepezilo tiene el potencial de 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 existen datos adecuados del uso de donepezilo en mujeres embarazadas. Estudios en animales no han mostrado efecto teratogénico pero han mostrado toxicidad peri- y postnatal (ver sección 5.3). El riesgo potencial para los humanos es desconocido. Donepezilo no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Donepezilo Flac Aurovitas Spain sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

La demencia puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar máquinas. Además, donepezilo puede provocar fatiga, mareos y calambres musculares, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. El médico debe evaluar regularmente la capacidad de los pacientes en tratamiento con donepezilo para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

4.8. Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos más frecuentes son diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

A continuación se relacionan las reacciones adversas notificadas en más de un caso aislado, ordenadas por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<i>Sistema de Clasificación de Órganos</i>	<i>Muy Frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco Frecuentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Muy raras</i>	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Resfriado común				
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Anorexia				
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Alucinaciones ² Agitación ² Comportamiento agresivo ² Sueños anormales y pesadillas ²				Libido aumentada, hipersexualidad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Síncope ¹ Mareo Insomnio	Convulsiones ¹	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno	Pleurotótonos (síndrome de Pisa)

<i>Trastornos cardiacos</i>			Bradicardia	Bloqueo sino-auricular 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 gástricas y duodenales Hipersecreción salival			
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Disfunción hepática incluyendo hepatitis ³		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción Prurito				
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Calambres musculares			Rabdomiólisis ⁴	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Incontinencia urinaria				
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Cefalea	Fatiga Dolor				
<i>Exploraciones complementarias</i>			Incremento pequeño en la concentración sérica de la creatina quinasa muscular			
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Accidente, Incluidas caídas				

¹ 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).

² Los casos de *alucinaciones*, sueños anormales, pesadillas, agitación y conducta agresiva se han resuelto al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

³ En casos de disfunción hepática de origen desconocido, se debe considerar la suspensión de Donepezilo Flas Aurovitas Spain.

⁴ 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La mediana estimada de la dosis letal de hidrocloreuro de donepezilo tras la administración de una dosis oral única en ratones y ratas es de 45 y de 32 mg/kg, respectivamente, o aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg/día. Se observaron signos de estimulación colinérgica relacionada con las dosis en animales e 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 una crisis colinérgica caracterizada por náuseas intensas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que se observe un incremento de la debilidad muscular, que podría conducir a la muerte si los músculos respiratorios están involucrados.

Como en cualquier caso de sobredosificación deben utilizarse medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios tales como atropina pueden utilizarse como un antídoto en la sobredosificación por donepezilo. Se recomienda administrar una inyección intravenosa de sulfato de atropina ajustada según efecto: 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 presión arterial y en la frecuencia cardiaca con otros colinomiméticos cuando se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato. Se desconoce si hidrocloreuro de donepezilo y/o sus metabolitos pueden ser eliminados mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal, o hemofiltración).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antidemencia, anticolinesterásicos, código ATC: N06DA02

Mecanismo de acción

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.

Enfermedad de Alzheimer

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 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 midió tras la 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 de la enfermedad de Alzheimer con donepezilo ha sido investigada en cuatro ensayos controlados con placebo, 2 ensayos de 6 meses de duración y 2 ensayos de un año de duración.

En los ensayos clínicos de 6 meses de duración se realizó un análisis al finalizar el tratamiento con donepezilo utilizando una combinación de tres criterios de eficacia: ADAS-Cog (una medida de la función cognitiva), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (una medida de la función global) y Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (una medida de las capacidades en las relaciones sociales, en el hogar, en las aficiones y en el cuidado personal).

Se consideró que respondieron al tratamiento los pacientes que cumplieron los criterios expuestos a continuación.

Respuesta = Mejoría de ADAS-Cog de al menos 4 puntos

No deterioro en la CIBIC +

No deterioro de Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale

	% Respuesta	
	Población por Intención de Tratar n=365	Población Evaluable n=352
Grupo Placebo	10%	10%
Grupo Donepezilo 5-mg	18%*	18%*
Grupo Donepezilo 10-mg	21%*	22%**

*p<0,05

**p<0,01

Donepezilo produjo un incremento dosis dependiente estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes que se consideraron respondedores al tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente a las 3 - 4 horas tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con la dosis. La semivida de eliminación es aproximadamente de 70 horas, por lo tanto, la administración de dosis únicas diarias múltiples da lugar a una aproximación gradual al estado estacionario. La aproximación al estado estacionario se alcanza dentro de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez se

alcanza el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de hidroclicloruro de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad durante el curso del día.

Los alimentos no afectaron a la absorción de hidroclicloruro de donepezilo.

Distribución

Aproximadamente el 95% de hidroclicloruro 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 hidroclicloruro 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, 240 horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo ¹⁴C-radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto sugiere que hidroclicloruro de donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

Biotransformación/ Eliminación

Hidroclicloruro 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 5 mg de hidroclicloruro de donepezilo ¹⁴C-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidroclicloruro de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidroclicloruro 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% del total de la radioactividad administrada fue recuperada en la orina (17% como donepezilo inalterado) y un 14,5% se recuperó en las heces, sugiriendo que la biotransformación y la excreción urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de hidroclicloruro de donepezilo 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 tabaquismo no tienen una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de hidroclicloruro de donepezilo. La farmacocinética de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en sujetos de edad avanzada sanos o en pacientes con Alzheimer o demencia vascular. Sin embargo los niveles plasmáticos medios de los pacientes concuerdan estrechamente con los de los voluntarios sanos jóvenes.

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada tienen concentraciones aumentadas de donepezilo en el estado estacionario; la mediana de AUC en un 48% y la mediana de la C_{max} en un 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, que concuerdan con su acción como estimulador colinérgico (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 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 carcinogenicidad a largo plazo realizados tanto en ratas como en ratones no hubo evidencia alguna de potencial oncogénico.

Hidrocloruro de donepezilo no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas, y no fue teratogénico en ratas o conejos, pero tuvo un ligero efecto en los nacidos muertos y un leve descenso de la supervivencia de las crías cuando se administró a ratas gestantes a dosis 50 veces superiores a la dosis en humanos (ver sección 4.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polacrilin potásico
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Citrato monosódico anhidro
Aspartamo (E951)
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhídrica
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases blíster (PVC/PCTFE/Aluminio o Aluminio/Aluminio) de 7, 28, 30, 50, 56, 60, 98 y 120 comprimidos bucodispersables.

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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Donepezilo Flas Aurovitas Spain 5 mg comprimidos bucodispersables EFG: 75.469
Donepezilo Flas Aurovitas Spain 10 mg comprimidos bucodispersables EFG: 75.470

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

Fecha de la primera autorización: Marzo 2012
Fecha de la última renovación: Enero 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2022