

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Donepezilo Aurovitas 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Donepezilo Aurovitas 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de hidrocloreuro de donepezilo, equivalente a 4,56 mg de donepezilo.

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de hidrocloreuro de donepezilo, equivalente a 9,12 mg de donepezilo.

Excipientes con efecto conocido:

Donepezilo Aurovitas 5 mg comprimidos recubiertos con película contiene 84 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Donepezilo Aurovitas 10 mg comprimidos recubiertos con película contiene 168 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Donepezilo Aurovitas 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco, redondos y biconvexos, con la marca “X” en una cara y “11” en la otra cara.

Donepezilo Aurovitas 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo, redondos y biconvexos, con la marca “X” en una cara y “12” en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Donepezilo Aurovitas comprimidos recubiertos con película 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/Personas de edad avanzada:

El tratamiento se inicia con 5 mg/día (dosificación una vez al día). La dosis de 5 mg/día debe mantenerse durante al menos un mes con el fin de poder valorar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y permitir que se alcancen concentraciones estables de hidrocloreuro de donepezilo. Después de la evaluación clínica al mes de tratamiento a la dosis de 5 mg/día, la dosis de Donepezilo Aurovitas puede aumentarse hasta 10 mg/día (dosificación una vez al día). La dosis máxima diaria recomendada es de 10 mg. En los ensayos clínicos no se han estudiado dosis superiores a 10 mg/día.

El tratamiento debe iniciarse y supervisarse por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico debe realizarse de acuerdo a las guías aceptadas (p. ej., DSM IV, ICD 10). El tratamiento con donepezilo solamente debe comenzar si se dispone de una persona al cuidado del paciente, que controlará regularmente la toma del medicamento por parte del paciente. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse durante tanto tiempo como exista beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, el beneficio clínico de donepezilo debe reevaluarse de forma regular. Debe considerarse la interrupción del tratamiento cuando deje de haber evidencia de un efecto terapéutico. No se puede predecir la respuesta individual a donepezilo.

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

Insuficiencia renal y hepática

Se puede seguir una pauta de dosis similar en pacientes con insuficiencia renal, dado que el aclaramiento de hidrocloreuro de donepezilo no se ve alterado por esta enfermedad.

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Donepezilo Aurovitas 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.

4.3. Contraindicaciones

Donepezilo Aurovitas está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, hidrocloreuro de donepezilo, 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 enfermedad de Alzheimer grave, con otros tipos de demencia, ni con otros tipos de alteración de la memoria (p.ej.: deterioro cognitivo asociado al envejecimiento).

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

Procesos Cardiovasculares: Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). El potencial para esta acción 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 convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco y pausas sinusales prolongadas.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes después de la comercialización (ver secciones 4.5 y 4.8). Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del

intervalo QTc preexistente o que tengan antecedentes familiares de esta afección, en pacientes tratados con medicamentos que afectan al intervalo QTc o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente (p. ej., insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

Procesos Gastrointestinales: Los pacientes con un mayor riesgo 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 en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los estudios clínicos con donepezilo no demostraron un incremento, en comparación con placebo, en la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica 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.

Procesos Neurológicos: Convulsiones: se cree que los colinomiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad convulsiva 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): Se ha notificado muy raramente en asociación con donepezilo casos de SNM, un 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 incluir mioglobulinuria (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.

Procesos Pulmonares: 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 concomitante de donepezilo con otros inhibidores de acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

Insuficiencia Hepática Grave: No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Mortalidad en los Ensayos Clínicos sobre Demencia Vascolar:

Se realizaron tres ensayos clínicos de 6 meses de duración para evaluar individuos que cumplieron los criterios NINDS-AIREN de probable o posible demencia vascolar (VaD). Los criterios NINDS-AIREN se han diseñado para identificar a los pacientes cuya demencia parece ser debida únicamente a causas vasculares y para excluir a los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron 2/198 (1,0%) con hidrocloreuro de donepezilo 5 mg, 5/206 (2,4%) con hidrocloreuro de donepezilo 10 mg y 7/199 (3,5%) con placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron 4/208 (1,9%) con hidrocloreuro de donepezilo 5 mg, 3/215 (1,4%) con hidrocloreuro de donepezilo 10 mg y 1/193 (0,5%) con placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron 11/648 (1,7%) con hidrocloreuro de donepezilo 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de hidrocloreuro de donepezilo (1,7%) fue numéricamente mayor que en el grupo de placebo (1,1%). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que tomaron hidrocloreuro de donepezilo o placebo parecen ser el resultado de varias causas vasculares relacionadas que se podrían esperar en esta población anciana con enfermedad vascolar subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares no mortales y mortales graves no mostró ninguna diferencia en la incidencia en el grupo de hidrocloreuro de donepezilo con relación a placebo.

En los estudios combinados para la enfermedad de Alzheimer (n=4146), y cuando estos estudios fueron combinados con los de demencia, que incluyeron los estudios de demencia vascolar (total n=6888), la tasa

de mortalidad en los grupos de placebo superó numéricamente a la tasa en los grupos de hidrocloreto de donepezilo.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hidrocloreto de donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina, digoxina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa, sertralina o ketoconazol en humanos. El metabolismo de hidrocloreto de donepezilo no está afectado por la administración concomitante de digoxina o cimetidina. Estudios in vitro han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción la 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 de 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de donepezilo. Por tanto, éstos y otros inhibidores 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 de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de donepezilo. Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución. Hidrocloreto de donepezilo puede interferir potencialmente 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 llevados a cabo en animales no han mostrado efecto teratogénico pero sí han mostrado toxicidad peri y postnatal (ver sección 5.3 “Datos preclínicos sobre seguridad”).

El riesgo potencial en humanos es desconocido. Donepezilo Aurovitas no debe usarse durante el embarazo, salvo que sea estrictamente necesario.

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Donepezilo Aurovitas tiene una influencia pequeña o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La demencia puede producir una alteración en la capacidad para conducir o comprometer la capacidad para utilizar maquinaria. Además, donepezilo pueden inducir fatiga, mareo y calambres musculares, principalmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis. El médico debe evaluar de forma rutinaria la capacidad de los pacientes en tratamiento con donepezilo para determinar si pueden continuar conduciendo o manejando máquinas complejas.

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

| Sistema de Clasificación de Órganos | Muy Frecuentes ($\geq 1/10$) | Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) | Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) | Muy raras ($< 1/10.000$) | Frecuencia no conocida |
|--|--|--|--|---|---|-----------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | | Resfriado común | | | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Anorexia | | | | |
| Trastornos psiquiátricos | | Alucinaciones** Inquietud** Conducta agresiva** Sueños anormales y pesadillas** | | | | Libido aumentada, hipersexualidad |
| Trastornos del sistema nervioso | | Síncope* Mareo Insomnio | Convulsiones* | Síntomas extrapiramidales | Síndrome neuroléptico maligno | Pleurotótonos (síndrome de Pisa) |

| | | | | | | |
|--|--------------------|-------------------------------|---|--|-------------------|---|
| Trastornos cardíacos | | | Bradicardia | Bloqueo sino-auricular Bloqueo aurículo-ventricular | | Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea Náuseas | Vómitos Molestia abdominal | Hemorragia gastrointestinal Úlcera gástrica y duodenal Hipersecreción salival | | | |
| Trastornos hepatobiliares | | | | Disfunción hepática incluyendo hepatitis*** | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Erupción Prurito | | | | |
| Trastornos musculoesqueléticos, óseos 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 aumento en la concentración plasmática de la creatina quinasa muscular | | | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | Accidentes, incluidas caídas | | | | |

* En la investigación en pacientes con síncope o con 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 con Donepezilo Aurovitas.

**** 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 a ratones y a 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 al día. Se observaron en animales signos de estimulación colinérgica relacionada con las dosis, que incluyeron reducción de los movimientos espontáneos, posición en decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, insuficiencia respiratoria, salivación, miosis, fasciculación e hipotermia en la superficie corporal.

La 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.

Como en cualquier caso de sobredosificación, se deben utilizar medidas generales de apoyo. Los anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como antídotos en la sobredosificación con donepezilo. Se recomienda administrar una inyección intravenosa de sulfato de atropina de forma titulada: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg i.v., con dosis posteriores basadas en la respuesta clínica. Se han comunicado respuestas atípicas en la tensión arterial y en la frecuencia cardiaca con otros colinomiméticos cuando se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios como 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 1.000 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 o 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 les practicaron medidas post-administración.

Se ha demostrado que la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en los eritrocitos por hidrocloreuro de donepezilo está relacionada con los cambios en la ADAS-cog, una escala sensible que examina aspectos

selectivos de la cognición. El potencial de hidrocloreuro de donepezilo para alterar el curso de la neuropatología 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), 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 las aficiones y en el cuidado 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 subescala de actividades de la vida diaria de la escala de puntuación clínica de la demencia

| | % 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 aumento estadísticamente significativo dependiente de la dosis en el porcentaje de pacientes que fueron considerados como 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 estable se alcanza en el intervalo de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez se alcanza el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de hidrocloreuro de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día.

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

Distribución

Aproximadamente el 95% del hidrocloreto de donepezilo está unido a las proteínas plasmáticas humanas. No se conoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito activo 6-O-desmetildonepezilo. La distribución de hidrocloreto de donepezilo en diferentes tejidos corporales no ha sido estudiada definitivamente. Sin embargo, en un estudio de equilibrio de masas llevado a cabo en varones voluntarios sanos, a las 240 horas tras la administración de una dosis única de 5 mg de hidrocloreto de donepezilo-¹⁴C-radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que hidrocloreto de donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

Biotransformación/ Eliminación

Hidrocloreto de donepezilo se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 dando lugar a múltiples metabolitos, no habiendo sido todos ellos identificados. Tras la administración de una dosis única de 5 mg de hidrocloreto de donepezilo-¹⁴C-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidrocloreto de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidrocloreto de donepezilo), como donepezilo-cis-N-óxido (9%), como 5-O-desmetil donepezilo (7%) y como el conjugado glucurónico del 5-O-desmetil donepezilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada fue recuperada en la orina (17% como donepezilo inalterado) y un 14,5% fue recuperada en las heces, indicando que la biotransformación y la excreción urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de hidrocloreto de donepezilo y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

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

El sexo, la raza y el hábito de fumar no tienen una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de hidrocloreto de donepezilo. La farmacocinética de hidrocloreto de donepezilo no ha sido estudiada formalmente en voluntarios 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.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Numerosos ensayos en animales de experimentación han demostrado que este compuesto causa pocos 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.

Hidrocloreto de donepezilo no tuvo efectos sobre la fertilidad de las ratas, y no fue teratogénico ni en ratas ni en conejos, pero produjo un ligero efecto sobre los nacidos muertos y un leve descenso de la supervivencia de las crías el día 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 del comprimido:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Celulosa microcristalina

Hidroxipropil celulosa de baja sustitución

Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa

Macrogol 6000

Talco

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo E172 (solo para 10 mg)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Donepezilo Aurovitas comprimidos recubiertos con película se presenta en blísteres de PVC/PE/PVdC-aluminio transparente.

Tamaños de envase:

Blíster: 14, 28, 30, 50, 56 y 90 comprimidos recubiertos con película.

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 Aurovitas 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 81.320

Donepezilo Aurovitas 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 81.321

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

Fecha de la primera autorización: Octubre 2016

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/>)