

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Donepezil SaneXcel 5 mg comprimate filmate
Donepezil SaneXcel 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de donepezil 5 mg, echivalent cu donepezil 4,56 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat Donepezil SaneXcel 5 mg conține lactoză 86,69 mg.

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de donepezil 10 mg, echivalent cu donepezil 9,12 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat Donepezil SaneXcel 10 mg conține lactoză 173,38 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimatele de Donepezil SaneXcel 5 mg sunt comprimate albe, rotunde, biconvexe și filmate, cu diametrul de 7,0 mm ± 0,2 mm.

Comprimatele de Donepezil SaneXcel 10 mg sunt comprimate galbene, rotunde, biconvexe și filmate, cu diametrul de 9,0 mm ± 0,2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Donepezil SaneXcel este indicat pentru tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat-severe de demență Alzheimer.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți/vârstnici

Tratamentul se inițiază cu o doză de 5 mg/zi (administrare o dată pe zi). Donepezil SaneXcel trebuie administrat oral, seara, chiar înainte de culcare. În caz de tulburări de somn, inclusiv vise anormale, coșmaruri sau insomnie (vezi pct. 4.8), se poate lua în considerare administrarea de Donepezil

SaneXcel dimineța. Doza de 5 mg/zi trebuie menținută timp de cel puțin o lună pentru a permite evaluarea celor mai timpurii răspunsuri clinice la tratament și pentru a permite atingerea concentrațiilor de clorhidrat de donepezil la starea de echilibru. După o evaluare clinică la o lună a tratamentului cu 5 mg/zi, doza de Donepezil SaneXcel poate fi crescută la 10 mg/zi (administrare o dată pe zi). Doza zilnică maximă recomandată este de 10 mg. Dozele mai mari de 10 mg/zi nu au fost studiate în studii clinice.

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul demenței Alzheimer. Diagnosticul trebuie stabilit conform ghidurilor în vigoare (de exemplu, DSM IV, ICD 10). Tratamentul cu donepezil trebuie inițiat numai în condițiile existenței unei persoane însoțitoare care va monitoriza regulat administrarea medicamentului la pacient. Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât asigură un beneficiu terapeutic pentru pacient. Prin urmare, beneficiul clinic al donepezilului trebuie reevaluat la intervale regulate de timp. Întreruperea tratamentului trebuie avută în vedere când nu mai există dovada efectului terapeutic. Răspunsul individual la tratamentul cu donepezil nu poate fi anticipat.

La întreruperea tratamentului, se observă o scădere gradată a efectelor benefice ale Donepezil S.

Insuficiență renală și hepatică

La pacienții cu insuficiență renală se poate utiliza o schemă de tratament similară, deoarece clearance-ul clorhidratului de donepezil nu este influențat de această afecțiune.

Din cauza posibilității expunerii crescute, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2), creșterea dozei trebuie efectuată în funcție de tolerabilitatea individuală. Nu sunt disponibile date clinice cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți:

Donepezil SaneXcel nu este recomandat pentru utilizarea la copii și adolescenți sub 18 ani.

4.3 Contraindicații

Donepezil SaneXcel este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă, derivați de piperidină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu a fost studiată utilizarea clorhidratului de donepezil la pacienții cu demență Alzheimer severă, alte tipuri de demență sau alte tipuri de afectare a memoriei (de exemplu, declinul cognitiv determinat de vârsta înaintată).

Anestezie: Donepezil SaneXcel fiind un inhibitor de colinesterază, este posibil să accentueze relaxarea musculară de tip succinilcolinic în timpul anesteziei.

Tulburări cardiovasculare: din cauza acțiunii lor farmacologice, inhibitorii de colinesterază pot prezenta efecte vagotonice asupra frecvenței cardiace (de exemplu, bradicardie). Acest fapt poate fi important, în mod particular, la pacienții cu boala nodului sinusal sau alte tulburări de conducere cardiacă supraventriculară, cum sunt blocul sinoatrial sau blocul atrioventricular.

Au fost raportate cazuri de sincopă și convulsii. La investigarea acestor pacienți, trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a blocului cardiac sau a pauzelor sinusale prelungite.

După punerea pe piață au existat rapoarte privind prelungirea intervalului QTc și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5 și 4.8). Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente preexistente sau familiale de prelungire a intervalului QTc, la pacienții tratați cu medicamente care afectează intervalul QTc sau la pacienții cu boală cardiacă preexistentă relevantă (de exemplu, insuficiență cardiacă necompensată, infarct miocardic recent, bradiaritmii) sau tulburări electrolitice (hipokaliemie, hipomagnezemie). Poate fi necesară monitorizarea clinică (ECG).

Tulburări gastro-intestinale: pacienții cu risc crescut de apariție a ulcerului, cum sunt cei cu antecedente de afecțiuni ulceroase sau cei care urmează tratament concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) trebuie monitorizați pentru apariția eventualelor simptome. Cu toate acestea, studiile clinice efectuate cu Donepezil SaneXcel nu indică vreo creștere, comparativ cu placebo, a incidenței bolii ulceroase peptice și a hemoragiilor gastro-intestinale.

Tulburări uro-genitale: colinomimeticele pot determina obstrucție urinară, deși nu s-a observat în studiile clinice efectuate cu clorhidrat de donepezil.

Tulburări neurologice: convulsii-este posibil ca administrarea de colinomimetice să determine convulsii generalizate. Cu toate acestea, activitatea convulsivă poate fi și o manifestare a bolii Alzheimer.

Colinomimeticele pot avea capacitatea de a exacerba sau induce simptomele extrapiramidale.

Sindromul Neuroleptic Malign (SNM): apariția SNM, o afecțiune care pune viața în pericol, caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate autonomă, conștiență alterată și concentrații plasmatiche crescute ale creatin fosfokinazei a fost foarte rar raportată în timpul tratamentului cu donepezil, în special la pacienții la care se administrau concomitent și antipsihotice. În plus pot să apară și alte simptome, cum sunt mioglobinurie (rbdomioliză) și insuficiență renală acută.

În cazul în care un pacient prezintă semne și simptome care indică apariția SNM sau prezintă febră ridicată inexplicabilă, fără alte semne clinice adiționale privind SNM, trebuie întrerupt tratamentul.

Tulburări pulmonare: din cauza acțiunii colinomimetice, inhibitorii de colinesterază trebuie administrați cu prudență la pacienții cu antecedente de astm bronșic sau boli pulmonare obstructive.

Administrarea de Donepezil SaneXcel concomitent cu alți inhibitori de acetilcolinesterază, agoniști sau antagoniști ai sistemului colinergic trebuie evitată.

Insuficiență hepatică severă: nu există date disponibile privind pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Mortalitatea în studiile clinice privind demența vasculară

Au fost efectuate trei studii clinice cu durata de 6 luni, care au inclus pacienți care întruneau criteriile NINDS-AIREN privind demența vasculară (DV) probabilă sau posibilă. Criteriile NINDS-AIREN sunt concepute pentru identificarea pacienților la care demența pare să fie determinată exclusiv de anumite cauze vasculare și pentru a exclude pacienții cu demență Alzheimer.

În primul studiu, incidența mortalității a fost de 2/198 (1,0%) la administrarea dozei de 5 mg clorhidrat de donepezil, de 5/206 (2,4%) la administrarea dozei de 10 mg clorhidrat de donepezil și de 7/199 (3,5%) la administrarea placebo. În cel de-al doilea studiu, incidența mortalității a fost de 4/208 (1,9%) la administrarea dozei de 5 mg clorhidrat de donepezil, de 3/215 (1,4%) la administrarea dozei de 10 mg clorhidrat de donepezil și de 1/193 (0,5%) la administrarea placebo. În cel de-al treilea studiu, incidența mortalității a fost de 11/648 (1,7%) la administrarea dozei de 5 mg clorhidrat de donepezil și de 0/326 (0%) la administrarea placebo. În cele trei studii DV combinate, incidența mortalității în grupul la care s-a administrat clorhidrat de donepezil a fost mai mare numeric (1,7%), comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (1,1%); totuși, această diferență nu a fost semnificativă statistic. Majoritatea deceselor survenite, fie la pacienții cărora li s-a administrat clorhidrat de donepezil, fie la cei la care s-a administrat placebo, par a fi determinate de diferite cauze de natură vasculară, care pot fi anticipate la pacienții vârstnici cu tulburări vasculare preexistente. O analiză a tuturor evenimentelor vasculare grave, letale și non-letale nu a evidențiat nicio diferență între incidente, în grupul la care s-a administrat clorhidrat de donepezil, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

O analiză combinată a studiilor efectuate la pacienți cu boală Alzheimer (n=4146) și atunci când aceste studii de boală Alzheimer au fost combinate cu alte studii de demență incluzând studiile de demență vasculară (n =6888) a pus în evidență faptul că rata mortalității în grupul la care s-a administrat placebo a depășit rata mortalității înregistrată în grupul tratat cu donepezil.

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La om, clorhidratul de donepezil și/sau oricare dintre metaboliții săi nu inhibă metabolizarea teofilinei, warfarinei, cimetidinei sau digoxinei. Metabolizarea clorhidratului de donepezil nu este influențată de administrarea concomitentă de digoxină sau cimetidină. Studiile *in vitro* au arătat că izoenzimele citocromului P450 3A4 și, într-o mai mică măsură, izoenzimele 2D6 sunt implicate în metabolizarea clorhidratului de donepezil. Studiile de interacțiuni medicamentoase efectuate *in vitro* au demonstrat că, ketoconazolul și chinidina, inhibitori ai CYP3A4, respectiv CYP2D6 inhibă metabolizarea clorhidratului de donepezil. Prin urmare, aceștia și alți inhibitori ai CYP3A4, cum sunt itraconazolul și eritromicina și inhibitori ai CYP2D6, cum este fluoxetina, pot inhiba metabolizarea clorhidratului de donepezil. Într-un studiu realizat la voluntari sănătoși, ketoconazolul a crescut concentrația plasmatică medie de clorhidrat de donepezil cu aproximativ 30%. Inductorii enzimatici, cum sunt rifampicina, fenitoina, carbamazepina și alcoolul etilic pot scădea valorile concentrațiilor plasmatică de clorhidrat de donepezil. Deoarece nu se cunoaște amploarea efectului inductor sau inhibitor, astfel de administrări concomitente trebuie efectuate cu prudență. Clorhidratul de donepezil este posibil să interacționeze cu medicamentele anticolinergice. De asemenea, are potențial de activitate sinergică în cazul tratamentului concomitent cu medicamente cum sunt succinilcolina, alte medicamente blocante neuromusculare sau agoniști colinergici sau medicamente beta-blocante care acționează asupra conducerii cardiace.

Au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QTc și de torsadă a vârfurilor în cazul administrării de donepezil. Se recomandă precauție atunci când donepezil se utilizează concomitent cu alte medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QTc și poate fi necesară monitorizarea clinică (ECG). Printre exemple se numără:

- Antiaritmice din clasa IA (de exemplu, chinidină)
- Antiaritmice din clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol)
- Anumite antidepresive (de exemplu, citalopram, escitalopram, amitriptilină)
- Alte antipsihotice (de exemplu, derivați de fenotiazină, sertindol, pimozidă, ziprasidonă)
- Anumite antibiotice (de exemplu, claritromicină, eritromicină, levofloxacină, moxifloxacină)

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea clorhidratului de donepezil la gravide.

Studiile la animale nu au demonstrat efecte teratogene, dar au indicat toxicitate perinatală și postnatală (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

Donepezil SaneXcel nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Clorhidratul de donepezil este excretat în laptele femelelor de șobolani. La om, nu se cunoaște dacă clorhidratul de donepezil se excretă în lapte și nu există studii efectuate la femeile care alăptează. Prin urmare, femeile tratate cu clorhidrat de donepezil nu trebuie să alăpteze.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Donepezil SaneXcel are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Demența poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau poate compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, clorhidratul de donepezil poate induce fatigabilitate, amețeli și crampe musculare, în special la începutul tratamentului sau la creșterea dozei. Medicul curant trebuie să evalueze periodic

capacitatea pacienților tratați cu clorhidratul de donepezil de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje complexe.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente evenimente adverse sunt diaree, crampe musculare, fatigabilitate, greață, vărsături și insomnie.

Reacțiile adverse raportate ca mai mult decât un caz izolat, sunt prezentate mai jos clasificate pe aparate și sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Răceală				
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie				
Tulburări psihice		Halucinații** Agitație** Comportament agresiv** Vise anormale și coșmaruri*				libido crescut, hipersexualitate
Tulburări ale sistemului nervos		Sincopă* Amețeli Insomnie	Crize convulsive*	Simptome extrapiramidale	Sindrom neuroleptic malign	Pleurotonus (sindromul Pisa)
Tulburări cardiace			Bradicardie	Bloc sinoatrial Bloc atrioventricular		Tahicardie ventriculară polimorfă, inclusiv torsada vârfurilor; interval QT prelungit pe electrocardiogramă
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Greață	Vărsături Tulburări abdominale	Hemoragii gastro-intestinale Ulcer gastric și ulcer duodenal Hipersecreție salivară			
Tulburări hepatobiliare				Disfuncție hepatică, incluzând hepatită***		

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii Prurit				
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Crampe musculare			Rabdomioliză ▲	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Incontinență urinară				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Cefalee	Fatigabilitate Durere				
Investigații diagnostice			Creștere ușoară a concentrației plasmatică a creatin kinazei musculare			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Accidente Inclusiv căderi accidentale				

*În cazul pacienților investigați pentru sincopă sau convulsii, trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a blocului cardiac sau a pauzelor sinusale prelungite (vezi pct. 4.4)

**Cazurile raportate de halucinații, vise anormale, coșmaruri, agitație și comportament agresiv s-au remis odată cu reducerea dozei sau la întreruperea tratamentului.

***În cazul apariției unei disfuncții hepatice inexplicabile, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Donepezil SaneXcel.

▲ Apariția rabdomiolizei a fost raportată independent de sindromul neuroleptic malign și în strânsă relație temporală cu inițierea dozei de donepezil sau cu creșterea dozei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Doza letală mediană estimată de clorhidrat de donepezil după administrarea unei doze orale unice la șoarece și șobolan este de 45 mg/kg, respectiv 32 mg/kg, fiind de aproximativ 225 de ori, respectiv de

160 de ori mai mare decât doza maximă recomandată la om de 10 mg donepezil pe zi. La animale au fost observate semne de stimulare colinergică dependente de doză, care au constat în reducerea mișcărilor spontane, poziție în decubit ventral, mers nesigur, lăcrimare, convulsii clonice, deprimare respiratorie, hipersalivație, mioză, fasciculații și scăderea temperaturii corporale.

Supradozajul cu inhibitori de colinesterază poate determina crize colinergice, caracterizate prin greață severă, vărsături, hipersalivație, transpirație, bradicardie, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie, colaps și convulsii. Există posibilitatea creșterii slăbiciunii musculare care poate avea ca rezultat decesul, dacă sunt implicați și mușchii respiratori.

Ca în orice caz de supradozaj trebuie utilizate măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale. Anticolinergicele terțiare, cum este atropina, pot fi utilizate ca antidot în caz de supradozaj cu Donepezil SaneXcel. Se recomandă administrarea intravenoasă de sulfat de atropină, titrată până la apariția efectului dorit: se administrează i.v. o doză inițială de 1,0 până la 2,0 mg, dozele ulterioare fiind ajustate în funcție de răspunsul clinic. Au fost raportate răspunsuri atipice în ceea ce privește tensiunea arterială și frecvența cardiacă, în cazul administrării concomitente a altor colinomimetice cu anticolinergice cuaternare, cum este glicopirrolatul. Nu se cunoaște dacă clorhidratul de donepezil și/sau metaboliții săi pot fi eliminați prin dializă (hemodializă, dializă peritoneală sau hemofiltrare).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul demenței, anticolinesteraze codul ATC: N06DA02.

Mecanism de acțiune

Clorhidratul de donepezil este un inhibitor specific și reversibil al acetilcolinesterazei, colinesteraza predominantă din creier. *In vitro*, clorhidratul de donepezil are o activitate inhibitorie asupra acetilcolinesterazei de 1000 ori mai mare decât a butirilcolinesterazei, o enzimă care este prezentă mai ales în afara sistemului nervos central.

Demență Alzheimer

La pacienții cu demență Alzheimer incluși în studii clinice, administrarea de doze unice zilnice de Donepezil SaneXcel de 5 mg sau 10 mg a determinat, după atingerea stării de echilibru, o inhibare a activității acetilcolinesterazei (măsurată la nivelul membranei eritrocitare) de 63,6%, respectiv 77,3%, în cazul măsurării după administrarea dozei. S-a demonstrat că inhibarea acetilcolinesterazei (AChE) din hematii de către clorhidratul de donepezil se corelează cu modificările ADAS-cog, o scală sensibilă care evaluează anumite aspecte ale funcției cognitive. Potențialul clorhidratului de donepezil de a modifica progresia neuropatologiei preexistente nu a fost studiat. Astfel, nu poate fi considerat că donepezilul are vreun efect asupra progresiei bolii.

Eficacitatea tratamentului pentru demență Alzheimer cu clorhidratul de donepezil a fost investigată în cadrul a patru studii clinice controlate placebo, 2 studii cu durata de 6 luni și 2 studii cu durata de 1 an.

În cadrul studiilor clinice cu durata de 6 luni, s-a efectuat o analiză la terminarea tratamentului cu donepezil, utilizând o combinație de 3 criterii de eficacitate: ADAS-Cog (o scală de măsurare a performanțelor cognitive), interviul clinicianului bazat pe informațiile primite de la persoana care îngrijește pacientul (CIBIC – o scală de măsurare a funcției globale) și o subscală a activităților cotidiene din cadrul scalei de evaluare a demenței clinice (o scală de apreciere a capacității de relaționare în comunitate, la domiciliu și a activităților legate de pasiuni și igienă personală).

Pacienții care au îndeplinit criteriile prezentate mai jos se consideră că răspund la tratament.

Răspuns = Ameliorarea ADAS-Cog cu cel puțin 4 puncte

Fără deteriorare a CIBIC

Fără deteriorare a subscalei activităților cotidiene din cadrul scalei de evaluare a demenței clinice

	% Răspuns	
	Populația în intenție de tratament	Numărul de pacienți evaluabili
	n=365	n=352
Grupul placebo	10%	10%
Grupul clorhidrat de donepezil 5mg	18%*	18%*
Grupul clorhidrat de donepezil 10mg	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezil SaneXcel a determinat o creștere dependentă de doză și statistic semnificativă a procentului de pacienți care se consideră că răspund la tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: nivelurile plasmatice maxime se ating la aproximativ 3 până la 4 ore după administrarea orală. Concentrațiile plasmatice și aria de sub curbă cresc proporțional cu doza. Timpul de înjumătățire terminal este de aproximativ 70 de ore, astfel încât administrarea de doze unice zilnice multiple determină atingerea treptată a unei stări de echilibru. Starea de echilibru aproximativă este atinsă în decurs de 3 săptămâni de la inițierea terapiei. Odată ajunsă la starea de echilibru, concentrația plasmatică de clorhidrat de donepezil și activitatea sa farmacodinamică corelată prezintă o variabilitate mică pe parcursul zilei.

Alimentele nu au afectat absorbția clorhidratului de donepezil.

Distribuție: clorhidratul de donepezil se leagă în proporție de aproximativ 95% de proteinele plasmatice umane. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului activ 6-O-desmetildonepezil nu este cunoscută. Distribuția clorhidratului de donepezil în diferite țesuturi corporale nu a fost studiată definitiv. Cu toate acestea, într-un studiu de bilanț masic efectuat la bărbați voluntari sănătoși, la 240 de ore după administrarea unei doze unice de 5 mg clorhidrat de donepezil marcat cu ^{14}C , aproximativ 28% din traser nu a fost regăsită. Aceasta sugerează faptul că clorhidratul de donepezil și/sau metabolizii săi pot persista în organism mai mult de 10 zile.

Metabolizare/Eliminare: clorhidratul de donepezil este atât excretat în urină sub formă nemodificată, cât și metabolizat prin intermediul sistemului citocromului P450 în mai mulți metabolizii, dintre care nu toți au fost identificați. După administrarea unei doze unice de 5 mg clorhidrat de donepezil marcat cu ^{14}C , radioactivitatea plasmatică, exprimată ca procent din doza administrată, a fost prezentă, în principal, sub formă de clorhidrat de donepezil intact (30%), 6-O-desmetil donepezil (11% - singurul metabolit care prezintă activitate similară cu clorhidratul de donepezil), donepezil-cis-N-oxid (9%), 5-O-desmetil donepezil (7%) și conjugatul glucuronid al 5-O-desmetil donepezil (3%). Aproximativ 57% din radioactivitatea totală administrată a fost regăsită în urină (17% ca donepezil nemodificat) și 14,5% a fost regăsită în materiile fecale, sugerând biotransformarea și excreția urinară ca fiind principalele căi de eliminare. Nu există dovezi care să sugereze recircularea enterohepatică a clorhidratului de donepezil și/sau a oricăruia dintre metabolizii săi.

Concentrația plasmatică de donepezil scade cu un timp de înjumătățire de aproximativ 70 de ore.

Sexul, rasa și fumatul nu au o influență semnificativă clinic asupra concentrației plasmatice de clorhidrat de donepezil. Farmacocinetica donepezilului nu a fost studiată formal la subiecții vârstnici

sănătoși sau la pacienții cu demență Alzheimer sau vasculară. Cu toate acestea, nivelurile plasmatice medii la pacienți au corespuns îndeaproape cu cele ale voluntarilor sănătoși tineri.

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată au prezentat concentrații crescute de donepezil la starea de echilibru; media AUC cu 48% și media C_{max} cu 39% (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Testarea extensivă pe animale de laborator a demonstrat că acest compus provoacă puține efecte în afară de efectele farmacologice scontate, în concordanță cu acțiunea sa de stimulator colinergic (vezi pct. 4.9). Donepezilul nu este mutagen în testele de mutație pe celule bacteriene și de mamifere. In vitro, s-au observat unele efecte clastogene la concentrații evident toxice pentru celule și de peste 3000 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice la starea de echilibru. In vivo, în modelul micronucleului la șoarece nu au fost observate efecte clastogene sau alte efecte genotoxice. Nu au existat dovezi de potențial oncogen în studiile de carcinogenitate pe termen lung la șobolani sau șoareci.

Clorhidratul de donepezil nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani și nu a fost teratogen la șobolani sau iepuri, dar a avut un ușor efect asupra numărului de pui născuți morți și asupra supraviețuirii timpurii a puilor atunci când a fost administrat la șobolane gestante în doze de 50 de ori mai mari decât doza la om (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Hidroxipropilceluloză

Stearat de magneziu

Amidon de porumb

Film:

Talc

Macrogol 400

Hipromeloză

Dioxid de titan (E 171)

Oxid galben de fer (E 172) (doar pentru 10 mg)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Donepezil SaneXcel este furnizat în blistere conținând 28 comprimate filmate ambalate în blister din PVC-PVDC/Aluminiu

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

J.J.Bishop Health a.s.
Rybná 682/14
110 00 Prague 1
Republica Cehă

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16637/2026/01
16638/2026/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2026