

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alzepil 5 mg comprimate filmate
Alzepil 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Alzepil 5 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat conține clorhidrat de donepezil 5 mg (sub formă de monohidrat), echivalent cu donepezil 4,56 mg.

Alzepil 10 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat conține clorhidrat de donepezil 10 mg (sub formă de monohidrat), echivalent cu donepezil 9,12 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Alzepil 5mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, inodore sau aproape inodore, având gravat "E 381" stilizat pe o față.

Alzepil 10mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, inodore sau aproape inodore, având gravat "E 382" stilizat pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți/Vârșnici

Tratamentul se inițiază cu o doză de 5 mg clorhidrat de donepezil, administrată o dată pe zi. Doza de 5 mg donepezil pe zi trebuie menținută timp de cel puțin o lună, durată necesară evaluării răspunsului clinic inițial la tratament și atingerii concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru. În funcție de rezultatele clinice observate după o lună de tratament cu doze de 5 mg donepezil pe zi, doza Alzepil poate fi crescută la 10 mg pe zi, administrată o dată pe zi. Doza maximă recomandată este de 10 mg

donepezil pe zi. Administrarea unor doze mai mari de 10 mg donepezil pe zi nu a fost investigată în studiile clinice.

Pentru doze care nu pot fi administrate/practicate cu această concentrație, sunt disponibile alte concentrații ale acestui medicament.

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. Ca urmare, beneficiul clinic al donepezilului trebuie reevaluat periodic. Întreruperea tratamentului trebuie avută în vedere când efectul terapeutic nu mai este evident. Răspunsul individual la donepezil nu poate fi anticipat.

După întreruperea tratamentului cu Alzepil s-a observat o scădere progresivă a efectelor terapeutice. După întreruperea bruscă a tratamentului nu au fost observate efecte de rebound.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)

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.

Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Din cauza posibilității expunerii crescute, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată 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:

Alzepil nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Trebuie administrat oral, seara, imediat înainte de culcare.

În cazul unor tulburări ale somnului incluzând vise neobișnuite, coșmaruri sau insomnie (vezi pct. 4.8) poate fi luată în considerare administrarea Alzepil dimineața.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eficacitatea tratamentului cu donepezil la pacienții cu demență Alzheimer severă, alte tipuri de demență sau alte tipuri de tulburări ale memoriei (de exemplu declinul cognitiv legat de vârstă) nu a fost încă stabilită.

Anestezie

Alzepil, fiind un inhibitor de colinesterază, poate să accentueze relaxarea musculară de tip succinilcolinic în timpul anesteziei.

Afecțiuni cardiovasculare

Din cauza acțiunii lor farmacologice, inhibitorii de colinesterază pot prezenta efecte vagotonice asupra ritmului cardiac (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, hipomagneziemie). Poate fi necesară monitorizarea clinică (ECG).

Afecțiuni 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. Totuși, studiile clinice cu donepezil nu au evidențiat creșterea incidenței ulcerelor gastro-duodenale sau a hemoragiilor gastro-intestinale, comparativ cu placebo.

Afecțiuni genito-urinare

Colinomimeticele pot determina retenție urinară, deși acest lucru nu s-a observat în timpul studiilor clinice cu donepezil.

Afecțiuni neurologice

Este posibil ca administrarea de colinomimetice să determine producerea convulsiilor generalizate. Totuși, convulsiile pot fi și o manifestare a bolii Alzheimer.

Colinomimeticele pot prezenta potențial de exacerbare sau inducere a simptomelor extrapiramidale.

Sindromul Neuroleptic Malign (SNM): apariția SNM, o afecțiune care pune viața în pericol, caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate posturală, confuzie și concentrații plasmatică crescute ale creatin fosfokinazei a fost foarte rar raportată în timpul tratamentului cu donepezil, în special la pacienții care au utilizat concomitent tratament antipsihotic. În plus pot să apară și alte simptome, cum sunt mioglobinurie (rabdmioliză) 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 orice tratament.

Afecțiuni pulmonare

Din cauza acțiunii colinomimetice, inhibitorii de colinesterază trebuie administrați cu prudență la pacienții cu antecedente de astm bronșic sau boli bronho-pulmonare.

Se recomandă evitarea administrării concomitente de donepezil cu alți inhibitori de acetilcolinesterază, agoniști sau antagoniști ai sistemului colinergic.

Insuficiență hepatică severă

Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Studii clinice privind rata mortalității în demența vasculară

Au fost efectuate 3 studii clinice cu durata de 6 luni, care au inclus pacienți care întruneau criteriile NINDS-AIREN privind demența vasculară (DVa) 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, rata 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, rata 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 incidențe, 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.

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, 2D6 sunt implicate în metabolizarea donepezilului. Studiile de interacțiuni medicamentoase efectuate *in vitro* au arătat că, ketoconazolul și chinidina, inhibitori ai CYP3A4, respectiv CYP2D6 inhibă metabolizarea donepezilului. În consecință, aceste medicamente precum și alți inhibitori ai CYP3A4, cum sunt itraconazolul și eritromicina și inhibitori ai CYP2D6, cum este fluoxetina, pot inhiba metabolizarea donepezilului. Într-un studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși, ketoconazolul a crescut concentrația plasmatică medie a donepezilului cu aproximativ 30%.

Inductorii enzimatici, cum sunt rifampicina, fenitoina, carbamazepina și alcoolul etilic pot scădea valorile concentrațiilor plasmatice de donepezil. Deoarece nu se cunoaște amploarea efectului inductor sau inhibitor, administrarea concomitentă cu aceste substanțe trebuie efectuată cu prudență.

Administrarea clorhidratului de donepezil poate interfera cu alte tratamente anticolinergice. De asemenea, prezintă potențial de activitate sinergică în cazul tratamentului concomitent cu succinilcolină, alte medicamente blocante neuromusculare sau agoniști colinergici sau cu medicamente beta-blocante care acționează asupra conducerii cardiace.

Au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QTc și de *torsadă a vârfulor* 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 clinice adecvate privind utilizarea donepezilului la gravide.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte teratogene, dar au demonstrat o toxicitate peri și post-natală (vezi pct 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Alzepil nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Donepezilul este excretat în laptele femelelor de șobolan. Nu se cunoaște dacă este excretat în laptele matern la om și nu s-au efectuat studii la femeile care alăptează. Ca urmare, femeile tratate cu donepezil nu trebuie să alăpteze.

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

Alzepil are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Demența poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau poate compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, donepezilul poate induce oboseală, amețeli și crampe musculare, mai ales la începutul tratamentului sau în cazul creșterii dozei.

La pacienții tratați cu donepezil, medicul curant trebuie să evalueze periodic capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje complexe.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse sunt: diaree, crampe musculare, oboseală, greață, vărsături și insomnie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la mai mult de un caz izolat sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, 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 ($< 1/10000$)

frecvență necunoscută (frecvența 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		Coriză				
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie				
Tulburări psihice		Halucinații** Agitație** Comportament agresiv** Vise neobișnuite și coșmaruri*				Libidou crescut Hipersexualitate

Tulburări ale sistemului nervos		Sincopă* Amețeli Insomnie	Convulsii*	Simptome extrapiramidale	Sindrom Neuroleptic Malign	Pleurotonus (sindrom 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 Hipersalivație			
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	Oboseală Durere				
Investigații diagnostice				Creștere ușoară a concentrației plasmatice		

				a creatinkinaz ei musculare		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Accidente, inclusiv căderi accidentale				

* La pacienții examinați pentru sincopă sau convulsii, trebuie avută în vedere posibilitatea unui bloc cardiac sau a unei pauze sinusale prelungite (vezi pct. 4.4).

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

*** În cazul apariției unei disfuncții hepatice de cauză necunoscută, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Alzepil.

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

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 scăderii marcate a tonusului muscular, 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 Alzepil. Se recomandă administrarea intravenoasă treptată de sulfat de atropină 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 glicopirolatul. 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: Psihoanaleptice, Medicamente pentru tratamentul demenței; anticolinesterazice, 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.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu demență Alzheimer înrolați în studiile clinice, administrarea unei doze zilnice unice de 5 mg donepezil sau 10 mg donepezil 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.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea tratamentului cu donepezil a fost investigată în cadrul a patru studii clinice controlate placebo, două studii cu durata de 6 luni, iar celelalte două studii cu durata de un 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).

Se consideră că pacienții care au îndeplinit criteriile de mai jos au răspuns la tratament. Răspuns = Ameliorarea ADAS-Cog cu cel puțin 4 puncte, nicio deteriorare a CIBIC și nicio deteriorare a criteriilor 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 la care s-a administrat placebo	10%	10%
Grupul la care s-a administrat clorhidrat de donepezil 5mg	18%*	18%*
Grupul la care s-a administrat clorhidrat de donepezil 10mg	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Clorhidratul de donepezil 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

Concentrațiile plasmatice maxime se ating la 3 până la 4 ore după administrarea orală. Concentrațiile plasmatice și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp cresc proporțional cu doza. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 70 de ore, astfel încât administrarea repetată a dozelor unice zilnice determină atingerea treptată a unei stări de echilibru. Concentrația plasmatică la starea de echilibru aproximativă este atinsă în decurs de 3 săptămâni de la inițierea terapiei. După atingerea stării de echilibru, concentrația plasmatică de clorhidrat de donepezil și activitatea sa farmacodinamică prezintă o variabilitate mică pe parcursul unei zile. Absorbția clorhidratului de donepezil nu este influențată de ingestia de alimente.

Distribuție

Clorhidratul de donepezil se leagă în proporție de aproximativ 95% de proteinele plasmatice umane. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului activ 6-O-demetildonepezil nu este cunoscută. Distribuția clorhidratului de donepezil în diferite țesuturi ale organismului nu a fost studiată corespunzător. Totuși, într-un studiu 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 cantitatea marcată nu a fost regăsită. Aceasta sugerează faptul că clorhidratul de donepezil și/sau metabolii săi persistă în organism mai mult de 10 zile.

Metabolizare

Clorhidratul de donepezil se excretă în urină atât sub formă nemodificată, cât și sub formă metabolizată prin intermediul sistemului citocromului P450 în mai mulți metaboliti, 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 în procente din doza administrată, a fost regăsită astfel: clorhidrat de donepezil sub formă nemodificată (30%), donepezil 6-O-demetil (11%-singurul metabolit care are activitate similară cu clorhidratul de donepezil), donepezil-cis-N-oxid (9%), donepezil 5-O-demetil (7%) și glucuronoconjugatul 5-O-demetildonepezil (3%).

Eliminare

Aproximativ 57% din radioactivitatea totală administrată a fost regăsită în urină (17% ca donepezil nemodificat) și 14,5% în fecale, sugerând că biotransformarea și excreția urinară sunt principalele căi de eliminare. Nu există dovezi care să sugereze existența unui circuit enterohepatic al clorhidratului de donepezil și/sau al oricăruia dintre metabolii săi.

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

Concentrațiile plasmatice de clorhidrat de donepezil nu sunt influențate semnificativ clinic de sex, rasă sau fumat. Farmacocinetica donepezilului nu a fost studiată în mod expres la voluntarii vârstnici sănătoși sau la pacienții cu boală Alzheimer. Totuși, concentrațiile plasmatice medii la acești pacienți sunt asemănătoare cu cele ale voluntarilor sănătoși tineri.

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, ASC medie și C_{\max} medie la starea de echilibru au prezentat valori mai mari cu 48%, respectiv 39% (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Investigarea extensivă la animale a demonstrat că donepezilul are doar în mică măsură și alte efecte, în plus față de efectele farmacologice de stimulare colinergică (vezi pct. 4.9). În studiile de mutageneză s-a dovedit că donepezilul nu are efecte mutagene asupra celulelor bacteriene sau de mamifere. *In vitro*, s-au observat unele efecte clastogene la concentrații mai mari decât cele care induc toxicitate celulară și de 3000 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice la starea de echilibru. *In vivo*, la testul micronucleilor efectuat la șoarece nu au fost observate efecte clastogene sau alte efecte genotoxice. Studiile de carcinogeneză pe termen lung nu au relevat un potențial carcinogen la șobolani sau șoareci.

Clorhidratul de donepezil nu a avut efect asupra fertilității la șobolani și nu a determinat malformații congenitale la șobolani și iepuri, dar în cazul administrării la femele gestante de șobolan în doze de 50 de ori mai mari decât dozele recomandate la om, a avut o influență ușoară asupra parturiției, cu pui născuți morți și asupra viabilității puilor născuți prematur (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină

Hidroxipropilceluloză (de joasă substituție)

Stearat de magneziu

Film

Opadry Alb Y-1-7000: hipromeloză, dioxid de titan (E 171) și macrogol 400.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 14 comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 14 comprimate filmate

Cutie cu 4 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 14 comprimate filmate

Cutie cu 4 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 14 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

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

Egis Pharmaceuticals PLC

Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta, Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6620/2014/01-02-03-04

6621/2014/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023