

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aricept Evess 5 mg comprimate orodispersabile

Aricept Evess 10 mg comprimate orodispersabile

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Aricept Evess 5 mg comprimate orodispersabile

Fiecare comprimat orodispersibil conține clorhidrat de donepezil 5mg

Aricept Evess 10 mg comprimate orodispersabile

Fiecare comprimat orodispersibil conține clorhidrat de donepezil 10 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil.

Aricept Evess 5 mg comprimate orodispersabile

Comprimate orodispersabile rotunde, de culoare albă, marcate cu „5” pe o față și cu „ARICEPT” pe cealaltă față.

Aricept Evess 10 mg comprimate orodispersabile

Comprimate orodispersabile rotunde, de culoare galbenă, marcate cu „10” pe o față și cu „ARICEPT” pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Aricept Evess comprimate orodispersabile este indicat în tratamentul simptomatic al:

- bolii Alzheimer, forma ușoară sau moderată.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### Adulți/vârstnici:

Tratamentul se inițiază cu o doză unică zilnică de 5 mg donepezil, administrată în priză unică.

Doza de 5 mg donepezil pe zi trebuie menținută cel puțin o lună, durată necesară evaluării primare a răspunsului clinic la tratament și atingerii stării de echilibru a concentrațiilor plasmatiche.

În funcție de rezultatele clinice observate după o lună de tratament cu doze de 5 mg donepezil pe zi, doza poate fi crescută la 10 mg donepezil pe zi, administrată în priză unică.

Doza maximă recomandată este de 10 mg donepezil pe zi. Administrarea dozelor mai mari de 10 mg donepezil pe zi nu a fost studiată clinic.

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

#### Pacienți cu insuficiență renală și insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență renală se folosește aceeași schemă de dozaj, deoarece clearance-ul clorhidratului de donepezil nu este afectat de această afecțiune.

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, datorită posibilității de creștere a expunerii la donepezil (vezi pct. 5.2), creșterea dozei trebuie efectuată în funcție de toleranța individuală. Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică gravă.

#### Copii și adolescenți

Aricept nu se recomandă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

#### Mod de administrare

Aricept Evess se administrează oral, seara, înainte de culcare.

În cazul unor tulburări ale somnului, inclusiv vise anormale, coșmaruri sau insomnie (vezi pct. 4.8) poate fi luată în considerare administrarea de Aricept Evess dimineața.

Comprimatele orodispersabile se plasează pe limbă și se lasă să se dizolve înainte de a fi înghițite cu sau fără apă, în funcție de preferința pacientului.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la clorhidrat de donepezil, derivați de piperidină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Aricept Evess este contraindicat în sarcină.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Tratamentul trebuie inițiat de un medic specialist cu experiență în tratamentul demenței.

Diagnosticul trebuie stabilit în concordanță cu criteriile de diagnostic acceptate (de exemplu DSM IV, ICD 10). Tratamentul cu donepezil trebuie inițiat numai dacă există un supraveghetor care va monitoriza regulat administrarea medicamentului. Tratamentul de întreținere poate fi continuat atâta timp cât există un beneficiu terapeutic pentru pacient. De aceea, 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 prevăzut.

Utilizarea produsului Aricept Evess la pacienții cu demență severă, alte tipuri de demență sau alte tipuri de afectări ale memoriei (de exemplu, declinul cognitiv legat de vârstă) nu a fost studiată.

#### *Anestezie*

Aricept Evess, fiind un inhibitor de colinesterază este posibil să accentueze relaxarea musculară de tip succinilcolinic în timpul anesteziei.

#### *Afecțiuni cardio-vasculare*

Datorită acțiunii lor farmacologice, inhibitorii de colinesterază pot avea efecte vagotonice asupra alurii ventriculare (de exemplu, bradicardie). Acest fapt poate fi important în mod particular la pacienții cu boala nodului sinusal sau alte tulburări de conducere supraventriculară, cum sunt blocul sinoatrial sau atrioventricular.

Au fost raportate cazuri de sincopă și convulsii. La investigarea acestor pacienți, trebuie avută în vedere posibilitatea blocului cardiac sau a pauzei 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 gastrointestinale*

Pacienții cu risc crescut de apariție a ulcerului, cum sunt cei cu antecedente de boală ulceroasă sau cei care urmează tratament concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), trebuie monitorizați clinic.

Totuși, studiile clinice cu donepezil nu au evidențiat creșterea incidenței ulcerelor gastrointestinale sau a hemoragiilor gastrointestinale, comparativ cu placebo.

#### *Afecțiuni genito-urinare*

Cu toate că nu s-a semnalat în timpul studiilor clinice cu Aricept Evess, colinomimeticele pot determina retenție de urină.

#### *Afecțiuni neurologice*

Colinomimeticele se pare că prezintă un anumit potențial de producere a 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 cu potențial amenințător de viață caracterizată prin hiperpirexie, rigiditate musculară, instabilitate vegetativă, alterarea stării de conștiență și niveluri crescute ale creatinfosfokinazei serice - a fost raportată foarte rar în asociere cu donepezil, în special la pacienții care au primit concomitent antipsihotice. Alte semne pot include mioglobulinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome care indică SNM sau dacă prezintă febră mare, inexplicabilă, fără alte manifestări clinice ale SNM, tratamentul trebuie întrerupt.

#### *Afecțiuni pulmonare*

Datorită acțiunii colinomimetice, inhibitorii de colinesterază trebuie administrați cu prudență la pacienții cu astm bronșic sau afecțiuni bronho-pulmonare obstructive în antecedente.

Se recomandă evitarea administrării concomitente de Aricept Evess și alți inhibitori de acetilcolinesterază, agoniști sau antagoniști ai sistemului colinergic.

#### *Insuficiență hepatică gravă*

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

#### *Mortalitatea din studiile clinice cu privire la demența vasculară*

Trei studii clinice desfășurate pe o perioadă de 6 luni au studiat pacienții care întrunesc criteriile NINDS – AIREN pentru demență vasculară (DV) probabilă sau posibilă. Criteriile NINDS – AIREN sunt folosite pentru a identifica acei pacienți la care demența pare să fie doar de cauză vasculară și pentru a exclude pacienții cu boală Alzheimer. În primul studiu clinic, rata mortalității a fost de 2/198 (1,0%) la pacienții la care s-a administrat clorhidrat de donepezil 5 mg, 5/206 (2,4%) la pacienții la care s-a administrat clorhidrat de donepezil 10 mg și 7/199 (3,5%) la pacienții la care s-a administrat placebo. În cel de-al doilea studiu clinic, rata mortalității a fost de 4/208 (1,9%) la pacienții la care s-a administrat clorhidrat de donepezil 5 mg, 3/215 (1,4%) la pacienții la care s-a administrat clorhidrat de donepezil 10 mg și 1/193 (0,5%) la pacienții la care s-a administrat placebo. În cel de-al treilea studiu clinic, rata de mortalitate a fost de 11/648 (1,7%) la pacienții la care s-a administrat clorhidrat de donepezil 5 mg și de 0/326 (0%) la pacienții la care s-a administrat placebo. Rata mortalității în cele 3 studii clinice combinate la grupul la care s-a administrat clorhidrat de donepezil (1,7%) a fost numeric mai mare decât la grupul la care s-a administrat placebo (1,1%); cu toate acestea, diferența nu a fost semnificativă din puncte de vedere statistic. Majoritatea deceselor raportate atât la pacienții la care s-a administrat clorhidrat de donepezil, cât și la pacienții la care s-a administrat placebo, par să fie de cauze legate de boli vasculare, ceea ce poate fi de așteptat la populația vârstnică, cu boli vasculare preexistente. O analiză a tuturor evenimentelor grave non-letale și letale nu a arătat nici o diferență

între frecvența de apariție a acestora la grupul la care s-a administrat clorhidrat de donepezil comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

În baza de date din studiile privind boala Alzheimer (n=4146) și atunci când această bază de date a fost completată cu date din alte studii privind demența vasculară (n=6888), rata mortalității la grupul la care s-a administrat placebo a depășit numeric rata mortalității la grupul la care s-a administrat clorhidrat de donepezil.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La om, clorhidratul de donepezil și/sau oricare din 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 3A4 și, într-o mai mică măsură, 2D6 ale citocromului P450 sunt implicate în metabolizarea donepezilului.

Studii de interacțiune medicamentoasă desfășurate *in vitro* au arătat că ketoconazolul și chinidina, inhibitori ai CYP3A4 și, respectiv, 2D6, inhibă metabolismul donepezilului. În consecință, acestea precum și alți inhibitori ai CYP3A4, cum sunt itraconazolul și eritromicina, precum și inhibitori ai CYP2D6, cum este fluoxetina, pot inhiba metabolismul donepezilului. Într-un studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși, ketoconazolul crește concentrația plasmatică medie a donepezilului cu aproximativ 30%.

Inductorii enzimatici, cum sunt rifampicina, fenitoina, carbamazepina și alcoolul etilic, pot să scadă concentrația plasmatică a donepezilului. Deoarece amploarea efectelor de inhibare sau inducere este necunoscută, aceste asocieri medicamentoase trebuie utilizate cu prudență.

Clorhidratul de donepezil poate interfera cu alte tratamente anticolinergice.

De asemenea, prezintă potențial de activitate sinergică în cazul tratamentului concomitent cu succinilcolină, alte blocante neuromusculare sau agoniști colinergici sau cu beta-blocante cu acțiune 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

Studii de teratogenă la femelele de șobolan gestante cu doze de aproximativ 80 de ori mai mari decât doza recomandată la om și la femelele de iepure gestante cu doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza recomandată la om nu au demonstrat existența unui potențial teratogen.

Totuși, într-un studiu în care femelelor de șobolan gestante li s-au administrat doze de 50 de ori mai mari decât doza recomandată la om, din ziua a 17-a de gestație până în ziua a 20-a postpartum, s-a observat o ușoară creștere a numărului de pui născuți morți și o ușoară scădere a timpului de supraviețuire a puilor până în ziua a 4-a postpartum.

Aceste efecte nu s-au observat la doza imediat inferioară testată, care a fost de aproximativ 15 ori mai mare decât doza recomandată la om.

Aricept Evess nu trebuie administrat în timpul sarcinii. Nu sunt disponibile date clinice cu privire la expunerea sarcinii la donepezil.

## Alăptarea

Nu s-au efectuat studii la mamele care alăptează și nu se cunoaște dacă clorhidratul de donepezil se excretă în laptele matern. De aceea, femeile care urmează tratament cu donepezil nu trebuie să alăpteze.

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

Demența poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau 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: diareea, crampele musculare, oboseala, greața, vărsăturile și insomnia.

Reacțiile adverse raportate la mai mult de un caz sunt prezentate mai jos, clasificate pe sisteme și organe și pe 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 (nu pot fi estimate din datele actuale).

Clasă, sistem, organ	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	Convulsii*	Simptome extrapiramidale	Sindrom neuroleptic malign	Pleurotonus (sindromul Pisa)
Tulburări cardiace			Bradycardie	Bloc sinoatrial Bloc atrioventricular		Tahicardie ventriculară polimorfă, inclusiv torsada vârfurilor; interval QT prelungit pe electrocardiogramă
Tulburări gastrointestinale	Diaree Greață	Vărsături Tulburări abdominale	Hemoragii gastrointestinale Ulcer gastroduodenal Hipersecreție salivară			

Tulburări hepatobiliare				Disfuncție hepatică, inclusiv 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 Dureri				
Investigații diagnostice			Creștere ușoară a concentrației plasmatică de creatinkinază musculară			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Accidente, inclusiv căderi accidentale				

\* La pacienții examinați pentru sincopă sau convulsii trebuie luată în considerare posibilitatea unui bloc cardiac sau a pauzei sinusale prelungite (a se vedea secțiunea 4.4).

\*\* Halucinațiile, visele neobișnuite, coșmarurile, agitația și comportamentul agresiv au fost rezolvate prin reducerea dozei sau întreruperea tratamentului.

\*\*\* În caz de hepatită de cauză necunoscută, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Aricept Evess.

\*\*\*\* S-a raportat faptul că rabdomioliza apare independent de sindromul neuroleptic malign și în asocieră temporală strânsă cu inițierea tratamentului cu donepezil sau cu mărirea 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 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Doza letală medie estimată de clorhidrat de donepezil după administrarea unei doze orale unice la șoarece și șobolan este de 45 mg/kg și, respectiv 32 mg/kg, sau de aproximativ 225 de ori și respectiv de 160 de ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, de 10 mg donepezil pe zi.

Semne de stimulare colinergică dependente de doză au fost observate la animale și au constat în reducere a mișcărilor spontane, poziție în pronație, mers nesigur, lăcrimare, convulsii clonice, deprimare respiratorie, hipersalivație, mioză, fasciculații și scăderea temperaturii corporale.

Supradozajul cu inhibitori de colinesterază poate determina criză colinergică caracterizată 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.

În caz de supradozaj, tratamentul este simptomatic.

Anticolinergicele terțiare, cum este atropina, pot fi utilizate ca antidot în caz de supradozaj cu Aricept Evess. Se recomandă administrarea intravenoasă de sulfat de atropină; doza inițială este de 1-2 mg administrată intravenos, dozele ulterioare fiind ajustate în funcție de răspunsul clinic.

Răspunsuri atipice în ceea ce privește tensiunea arterială și alura ventriculară au fost observate și cu alte colinomimetice, atunci când acestea au fost asociate cu anticolinergice cuaternare de tip glicopirilat.

Nu se cunoaște dacă donepezilul clorhidrat și/sau metaboliții săi se elimină prin dializă (hemodializă, dializă peritoneală sau hemofiltrare).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: sistemul nervos, 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 peste 1000 de ori mai mare decât al butirilcolinesterazei, o enzimă care este prezentă mai ales în afara sistemului nervos central.

#### Demența Alzheimer

La pacienții cu demență Alzheimer înrolați în studiile clinice, administrarea unei doze zilnice unice de 5 mg sau 10 mg donepezil a determinat, după atingerea concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru, o inhibiție a activității acetilcolinesterazei (măsurată la nivelul membranei eritrocitare) de 63,6% și respectiv de 77,3% măsurată post-doză.

S-a demonstrat că inhibarea de către clorhidratul de donepezil a acetilcolinesterazei eritrocitare se corelează cu modificările ADAS-cog, o scală sensibilă care evaluează selectiv parametrii funcției cognitive.

Nu a fost studiat potențialul clorhidratului de donepezil de a influența progresia afecțiunii neuropatologice de fond. De aceea, nu se poate considera că donepezilul influențează progresia bolii.

Eficacitatea tratamentului cu donepezil al demenței Alzheimer 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, analiza efectuată la sfârșitul tratamentului cu donepezil a folosit o combinație de 3 criterii de eficacitate: ADAS-Cog (o scală de măsurare a performanțelor cognitive), impresia clinică globală a modificărilor constatate de medic și de anturajul pacientului (CIBIC - o scală de măsurare a funcției globale) și o subscală a activităților cotidiene a CDR (o scală de măsurare a activităților pacientului legate de viața socială, a altor activități zilnice, a hobby-urilor și a îngrijirii personale).

Se consideră că pacienții care au îndeplinit criteriile de mai jos au răspuns la tratament.

Răspuns = Îmbunătățire a ADAS-Cog cu cel puțin 4 puncte

Nicio agravare a CIBIC

## Nicio agravare a criteriilor CDR

	% Răspuns	
	Numărul inițial de pacienți (n=365)	Numărul de pacienți evaluabili (n=352)
Grupul placebo	10%	10%
Grupul Aricept 5 mg	18%*	18%*
Grupul Aricept 10 mg	21%*	22%**

\* p< 0,05

\*\* p< 0,01

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

### Demența vasculară

Eficacitatea tratamentului cu donepezil în demența vasculară a fost investigată în cadrul a două studii clinice controlate placebo, cu durata de 6 luni, în care, pentru definirea populației de pacienți înrolați în studii, criteriile de diagnostic pentru demența vasculară au fost cele propuse de grupul de consens NINDS-AIREN (Asociația Internațională pentru Cercetare și Învățământ în Neuroștiință).

La sfârșitul perioadelor de tratament cu donepezil a fost efectuată o analiză generală folosind o combinație de trei criterii de eficacitate.

Se consideră că pacienții care au îndeplinit criteriile de mai jos au răspuns la tratament.

Răspuns = Îmbunătățire a ADAS-Cog cu cel puțin 4 puncte și  
Îmbunătățirea sau nicio agravare a CIBIC și  
Îmbunătățirea sau nicio agravare a criteriilor CDR

	% Răspuns	
	Numărul inițial de pacienți (n=1176)	Numărul cazurilor observate (n=955)
Grupul placebo	16%	16%
Grupul Aricept 5 mg	21%*	22%#
Grupul Aricept 10 mg	25%*	27%**

#p=0,052

\* p< 0,05

\*\* p< 0,01

Aricept a determinat o creștere statistic semnificativă a procentului de pacienți care se consideră că răspund la tratament.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Absorbție*

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după aproximativ 3-4 ore de la administrarea orală. Concentrațiile plasmatice și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cresc proporțional cu doza.

Timul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) este de aproximativ 70 de ore, astfel încât administrarea mai multor doze zilnice unice determină atingerea treptată a concentrației plasmatice la starea de echilibru. Starea de echilibru se atinge după aproximativ 3 săptămâni de la inițierea terapiei.

După atingerea stării de echilibru, concentrațiile plasmatice de clorhidrat de donepezil și activitatea sa farmacologică prezintă variații minore pe parcursul a 24 ore.

Absorbția de clorhidrat de donepezil nu este influențată de ingestia de alimente.

### *Distribuție*

Clorhidratul de donepezil se leagă în proporție de aproximativ 95% de proteinele plasmatice. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului activ 6-O-desmetildonepezil nu este cunoscută.



Distribuția clorhidratului de donepezil în diferitele țesuturi nu a fost complet studiată. Totuși, într-un studiu la voluntari sănătoși de sex masculin, la 240 de ore de la administrarea unei doze unice de 5 mg clorhidrat de donepezil marcat cu  $^{14}\text{C}$ , aproximativ 28% din markerul radioactiv nu a fost recuperat. Aceasta sugerează că donepezilul clorhidrat și/sau metaboliții săi persistă în organism mai mult de 10 zile.

#### *Metabolizare/Excreție*

Clorhidratul de donepezil se excretă în urină atât sub formă nemodificată, cât și sub formă metabolizată de către sistemul citocrom P450 în mai mulți metaboliți, dintre care nu toți au fost identificați.

După administrarea unei doze unice de 5 mg clorhidrat de donepezil marcat cu  $^{14}\text{C}$ , radioactivitatea plasmatică, exprimată în procente din doza administrată, a fost regăsită astfel: clorhidrat de donepezil sub formă nemodificată (30%), donepezil 6-O-desmetil (11%-singurul metabolit care are activitate similară cu clorhidratul de donepezil), donepezil-cis-N-oxid (9%), donepezil 5-O-desmetil (7%) și glucuronid conjugat de donepezil 5-O-desmetil (3%).

Aproximativ 57% din totalul markerului radioactiv administrat a fost regăsit 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 recircularea entero-hepatică a clorhidratului de donepezil și/sau a oricăruia dintre metaboliții săi.

Timul de înjumătățire plasmatică a donepezilului este de aproximativ 70 de ore.

Concentrațiile plasmatică de clorhidrat de donepezil nu sunt influențate clinic semnificativ de sex, rasă sau fumat.

Farmacocinetica donepezilului nu a fost studiată la voluntarii vârstnici sănătoși, la pacienții cu boală Alzheimer sau demență vasculară. Totuși, concentrațiile plasmatică medii la acești pacienți sunt asemănătoare cu cele ale voluntarilor sănătoși tineri.

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată ASC medie și  $C_{\text{max}}$  medie la starea de echilibru au prezentat valori mai mari cu 48%, respectiv, 39% (a se vedea secțiunea 4.2).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Numeroase studii efectuate la animale au demonstrat că donepezilul are doar în mică măsură și alte efecte decât cele scontate farmacologic, de stimulare colinergică (a se vedea secțiunea 4.9).

În studiile de mutagenză s-a dovedit că donepezilul nu are efecte mutagene asupra celulelor bacteriene sau de mamifer.

*In vitro*, s-au observat unele efecte clastogenice la concentrații toxice foarte mari pentru celule și de 3000 de ori mai mari decât concentrațiile plasmatică la starea de echilibru.

*In vivo* nu au fost observate efecte clastogenice sau alte efecte genotoxice în testul micronucleilor la șoarece. Studii de carcinogenză pe termen lung nu au relevat un potențial oncogen la șobolan sau la șoarece.

Clorhidratul de donepezil nu afectează fertilitatea la șobolani și nu a relevat efecte teratogene la șobolan sau la iepure, dar are un oarecare efect asupra mortalității și supraviețuirii puilor în primele zile de la naștere atunci când a fost administrat la femelele de șobolan gestante în doze de 50 de ori mai mari decât doza terapeutică la om (vezi pct. 4.6).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Aricept Evess 5 mg comprimate orodispersabile

Manitol (E 421)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Carrageenan

Alcool polivinilic

Aricept Evess 10 mg comprimate orodispersabile  
Manitol (E 421)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Carrageenan  
Alcool polivinilic  
Oxid galben de fer (E 172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Aricept Evess 5 mg comprimate orodispersabile  
Cutie cu 2 blistere din PVC-PVdC-PE-PVdC-PVC/Al a câte 14 comprimate orodispersabile  
Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 14 comprimate orodispersabile

Aricept Evess 10 mg comprimate orodispersabile  
Cutie cu 2 blistere din PVC-PVdC-PE-PVdC-PVC/Al a câte 14 comprimate orodispersabile  
Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 14 comprimate orodispersabile

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

PFIZER EUROPE MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles, Belgia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7571/2015/01-02  
7572/2015/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2023  
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.