

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Davia 5 mg comprimate filmate
Davia 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Davia 5 mg: Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de donepezil 5 mg.
Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 87,512 mg .

Davia 10 mg: Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de donepezil 10 mg.
Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 175,024 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Davia 5 mg
Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare galbenă, inscripționat cu 'RC25' pe una dintre fețe.

Davia 10 mg
Comprimat filmat sub formă de capsulă, de culoare galbenă, inscripționat cu 'RC' & '26' de o parte și de alta a liniei de rupere pe o față și cu o linie de rupere pe cealaltă față .

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Davia este indicat pentru tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat-severe ale demenței Alzheimer.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți/vârstnici:

Tratamentul se inițiază cu 5 mg pe zi (în doză unică pe zi). Doza de 5 mg pe zi trebuie menținută pentru o perioadă de cel puțin o lună, durată necesară evaluării primelor răspunsuri clinice la tratament și pentru a permite atingerea stării de echilibru a concentrațiilor plasmatice de clorhidrat de donepezil. După evaluarea clinică a rezultatelor, după prima lună de tratament cu 5 mg pe zi, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi (în doză unică). Doza maximă recomandată pe zi este de 10 mg. Dozele mai mari de 10 mg pe zi nu au fost evaluate în studii clinice.

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul demenței Alzheimer. Diagnosticul trebuie stabilit în concordanță cu ghidurile aprobate (de exemplu DSM IV, ICD 10). Tratamentul cu donepezil trebuie inițiat numai în cazul în care există o persoană care să poată supraveghea regulat modul în care pacientul utilizează medicamentul. Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât există un beneficiu terapeutic pentru pacient. De aceea, beneficiul clinic al donepezilului trebuie reevaluat periodic. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare atunci când efectul terapeutic nu mai este evident. Răspunsul individual la donepezil nu poate fi prevăzut.

După întreruperea tratamentului se observă dispariția treptată a efectelor benefice ale donepezilului.

Copii și adolescenți

Clorhidratul de donepezil nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Insuficiență hepatică și renală

La pacienții cu insuficiență renală, poate fi utilizată o schemă terapeutică similară, deoarece clearance-ul clorhidratului de donepezil nu este influențat de această afecțiune.

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, datorită unei eventuale expuneri crescute, creșterea dozelor trebuie efectuată în funcție de tolerabilitatea individuală (vezi pct. 5.2). Nu există date referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Mod de administrare

Davia se administrează oral, seara, chiar înainte de culcare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la derivații piperidinici sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu s-a investigat utilizarea donepezilului la pacienții cu demență Alzheimer severă, cu alte tipuri de demență sau alte tipuri de tulburări de memorie (de exemplu declinul cognitiv indus de vârsta înaintată).

Anestezie

Donepezilul, fiind un inhibitor de colinesterază, poate accentua relaxarea musculară de tip succinilcolinic, în timpul anesteziei.

Afecțiuni cardiovasculare

Datorită acțiunii lor farmacologice, inhibitorii de colinesterază pot exercita efecte vagotonice asupra frecvenței cardiace (de exemplu bradicardie). Posibilitatea apariției acestui tip de acțiune poate fi importantă, îndeosebi la pacienții cu “boală de nod sinusal” sau alte tulburări ale conducerii supraventriculare, cum sunt blocul sinoatrial sau atrioventricular.

Au fost raportate cazuri de sincopă și convulsii. La evaluarea acestor pacienți, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției unor blocuri cardiace sau a unor pauze sinusale lungi.

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, de exemplu cei cu boală ulceroasă în antecedente sau cei tratați concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), trebuie monitorizați din punct de vedere al simptomatologiei. Totuși, studiile clinice cu donepezil nu au arătat creșterea incidenței bolii ulceroase peptice sau a hemoragiilor gastro-intestinale, comparativ cu placebo.

Afecțiuni uro-genitale

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

Afecțiuni neurologice

Convulsii: se presupune faptul că substanțele colinomimetice pot avea un anumit potențial de inducere a convulsiilor generalizate. Totuși, convulsiile pot fi, de asemenea, o manifestare în cadrul bolii Alzheimer.

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

Sindromul neuroleptic malign (SNM)

SNM - o afecțiune care pune viața în pericol și se caracterizează prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate vegetativă, alterarea conștienței și concentrații plasmatică crescute de creatin fosfokinază - a fost raportat foarte rar în asociere cu donepezil, în special la pacienții care au primit și antipsihotice concomitente. Alte semne pot include mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută.

Dacă un pacient prezintă semne și simptome care indică SNM sau are febră mare inexplicabilă fără alte manifestări clinice ale SNM, tratamentul trebuie întrerupt.

Afecțiuni pulmonare

Datorită acțiunii colinomimetice, inhibitorii de colinesterază trebuie recomandați cu prudență pacienților cu antecedente de astm bronșic sau boală pulmonară obstructivă cronică.

Trebuie evitată administrarea concomitentă a donepezilului cu alți inhibitori de acetilcolinesterază, agoniști sau antagoniști ai sistemului colinergic.

Insuficiență hepatică severă

Nu există date cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Mortalitatea în cadrul studiilor clinice la pacienții cu demență vasculară

Au fost efectuate trei studii clinice, cu o durată 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 datorată exclusiv unor cauze vasculare și pentru a exclude pacienții cu boală Alzheimer. În cadrul primului studiu, incidența mortalității a fost de 2/198 (1,0%) la administrarea a 5 mg clorhidrat de donepezil, 5/206 (2,4%) la administrarea a 10 mg clorhidrat de donepezil și 7/199 (3,5%) la administrarea placebo. În cadrul celui de-al doilea studiu, incidența mortalității a fost de 4/208 (1,9%) la administrarea a 5 mg clorhidrat de donepezil, 3/215 (1,4%) la administrarea a 10 mg clorhidrat de donepezil și 1/193 (0,5%) la administrarea placebo. În cadrul celui de-al treilea studiu, incidența mortalității a fost 11/648 (1,7%) la administrarea a 5 mg clorhidrat de donepezil și 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 la pacienții cărora li s-a administrat clorhidrat de donepezil sau placebo pare a fi datorate unor cauze vasculare diferite, care pot fi de așteptat la populația în vârstă, cu afecțiuni vasculare subiacente. 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.

În studiile combinate cu privire la boala Alzheimer (n= 4146) și în studiile combinate efectuate la pacienți cu boala Alzheimer și alte demențe, incluzând demența vasculară (n total = 6888), incidența mortalității în grupurile la care s-a administrat placebo a depășit numeric incidența în grupurile la care s-a administrat clorhidrat de donepezil.

Lactoză monohidrat

Acest medicament conține lactoză monohidrat. 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

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)

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 demonstrat faptul că izoenzimele 3A4 și, în mai mică măsură, 2D6 ale citocromului P 450 sunt implicate în metabolizarea donepezilului. Studiile de interacțiune, efectuate *in vitro*, au demonstrat că inhibitorii CYP3A4 și 2D6, respectiv ketoconazolul și chinidina, inhibă metabolizarea donepezilului. Ca urmare, aceștia și alți inhibitori ai CYP3A4, cum sunt itraconazolul și eritromicina și inhibitori ai CYP2D6, cum este fluoxetina, pot inhiba metabolizarea donepezilului.

În cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși, ketaconazolul a crescut concentrațiile plasmatice medii ale donepezilului cu aproximativ 30%.

Inductorii enzimatici, cum sunt rifampicina, fenitoina, carbamazepina și alcoolul etilic, pot reduce concentrația plasmatică a donepezilului. Deoarece intensitatea efectului inhibitor sau inductor enzimatic nu este cunoscută, aceste asocieri medicamentoase trebuie utilizate cu atenție.

Clorhidratul de donepezil poate interacționa cu medicamentele cu acțiune anticolinergică.

De asemenea, există posibilitatea unei acțiuni sinergice, în cazul tratamentului concomitent cu medicamente, cum sunt succinilcolină, alte medicamente blocante neuromusculare, agoniști colinergici sau medicamente beta-blocante, cu acțiune asupra conducerii cardiace.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Nu există date adecvate privind utilizarea donepezilului la gravide.

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

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

Alăptare

La șobolani, donepezilul este excretat în lapte.

La om, nu se cunoaște dacă clorhidratul de donepezil este excretat în lapte și nu există studii efectuate 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

Donepezilul are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Demența poate determina alterarea capacității de a conduce vehicule sau poate compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, donepezilul poate induce fatigabilitate, amețeli și crampe musculare, în special la inițierea tratamentului sau la creșterea dozelor.

Medicul curant trebuie să evalueze periodic capacitatea pacienților tratați cu donepezil de a continua să conducă vehicule sau de a folosi utilaje complexe.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse sunt diareea, crampele musculare, fatigabilitatea, greața, vărsăturile și insomnia.

Reacțiile adverse care au fost raportate mai frecvent decât într-un caz izolat sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite după cum urmează:

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 ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Răceală obișnuită				
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie				
Tulburări psihice		Halucinații** Agitație** Comportament agresiv** Vise anormale și coșmaruri**				
Tulburări ale sistemului nervos		Sincopă* Amețeli Insomnie	Convulsii*	Simptome extrapiramidale	Sindrom neuroleptic malign	
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	Hemoragie gastrointestinală Ulcere gastrice și			

			duodenale Hipersecreție salivară			
Tulburări hepato-biliare				Disfuncție hepatică, incluzând hepatită***		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie 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 minoră a concentrației plasmatică a creatininazei musculare			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Accidente, inclusiv căderi accidentale				

*La evaluarea pacienților pentru depistarea sincopei sau convulsiilor, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției unor blocuri cardiace sau a pauzelor sinusale lungi (vezi pct. 4.4).

**Cazurile raportate de halucinații, vise neobișnuite, coșmaruri, agitație și comportament agresiv s-au remis prin reducerea dozei sau întreruperea tratamentului.

***În cazurile de disfuncție hepatică de etiologie necunoscută, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu donepezil.

****S-a raportat faptul că rabdomioliza apare independent de sindromul neuroleptic malign și în asociere 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

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

La șoareci și șobolani, după administrarea unei doze orale unice, doza medie letală estimată de clorhidrat de donepezil este de 45 mg/kg, respectiv 32 mg/kg, doză care reprezintă aproximativ de 225, respectiv de 160 de ori doza maximă recomandată la om, de 10 mg pe zi. La animale, au fost observate semne de stimulare colinergică, dependente de doză, care includ: reducerea mișcărilor spontane, poziție de pronație, mers ezitant, lăcrimare, convulsii clonice, deprimare respiratorie, salivatie, mioză, fasciculații și hipotermie.

Supradozajul cu inhibitorii colinesterazei poate determina crize colinergice caracterizate prin: greață severă, vărsături, sialoree, transpirație, bradicardie, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie, colaps și convulsii.

Este posibilă agravarea slăbiciunii musculare care poate duce la deces dacă este implicată musculatura respiratorie.

Similar oricărui caz de supradozaj, trebuie utilizate măsurile generale de susținere a funcțiilor vitale. Pentru supradozajul cu donepezil, pot fi utilizate ca antidot anticolinergice terțiare cum este atropina. Se recomandă administrarea intravenoasă de sulfat de atropină: o doză inițială de 1 până la 2 mg i.v., urmând ca dozele următoare să fie ajustate în funcție de răspunsul clinic. Au fost raportate răspunsuri atipice în ceea ce privește tensiunea arterială și frecvența cardiacă și la alte colinomimetice, atunci când au fost administrate concomitent 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, anticolinesterazice, codul ATC: N06DA02

Mecanism de acțiune

Clorhidratul de donepezil este un inhibitor specific și reversibil al acetilcolinesterazei, principala colinesterază din creier. *In vitro*, clorhidratul de donepezil are un efect inhibitor de 1000 de ori mai puternic asupra acestei enzime decât butirilcolinesteraza, o enzimă prezentă, în special, în afara sistemului nervos central.

Demență Alzheimer

La pacienții cu demență Alzheimer, incluși în studiile clinice, administrarea unei doze zilnice unice de 5 mg sau 10 mg clorhidrat de donepezil a determinat, după atingerea concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru, o inhibiție a activității acetilcolinesterazei (măsurată în membrana eritrocitului) de 63,6%, respectiv 77,3%, după administrarea dozei.

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

Potențialul clorhidratului de donepezil de a influența evoluția afecțiunii neuropatologice de fond, nu a fost studiat. Prin urmare, nu se poate considera că donepezilul poate influența progresia bolii.

Eficacitatea tratamentului demenței Alzheimer cu donepezil a fost investigată în patru studii placebo-controlate, 2 cu o durată de 6 luni și 2 cu o durată de 1 an.

În studiul clinic cu durata de 6 luni, s-a efectuat o analiză la finalizarea tratamentului cu donepezil, utilizându-se o combinație de trei criterii de eficacitate: ADAS-Cog (pentru măsurarea performanțelor cognitive), analiza modificărilor percepute de către clinician pe bază de interviu și date oferite de persoana care îngrijește bolnavul – CIBIC - Clinician Interview Based Impression of Change with

Caregiver Input - (pentru măsurarea funcțiilor globale) și subscale de activități cotidiene din cadrul scalei de evaluare a demenței clinice - Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (pentru măsurarea capacităților de relaționare în comunitate, la domiciliu, activităților legate de pasiuni și igienă personală).

Pacienții care respectă criteriile de mai jos au fost considerați că au răspuns la tratament.

Răspuns = Îmbunătățirea scorului ADAS-Cog cu cel puțin 4 puncte.
Fără deteriorarea CIBIC
Fără deteriorări în subscale de activități cotidiene din cadrul scalei de apreciere a demenței clinice

	Răspuns %	
	Populația în intenție de tratament n=365	Populație evaluată n=352
Grup placebo	10%	10%
Grup tratat cu clorhidrat de donepezil 5 mg	18%*	18%*
Grup tratat cu clorhidrat de donepezil 10 mg	21%*	22%**

*p < 0,05

**p < 0,01

Donepezilul a determinat o creștere semnificativă statistic, dependentă de doză, a procentului de pacienți considerați că au răspuns la tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la aproximativ 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 terminal de înjumătățire plasmatică prin distribuție este de aproximativ 70 de ore, astfel încât administrarea repetată de doze unice zilnice determină atingerea treptată a stării de echilibru. Starea de echilibru aproximativă este atinsă în decurs de 3 săptămâni de la inițierea terapiei. După atingerea stării de echilibru, concentrațiile plasmatice ale clorhidratului de donepezil și activitatea sa farmacodinamică prezintă variații foarte mici pe parcursul zilei. Absorbția clorhidratului de donepezil nu este influențată de prezența alimentelor.

Distribuție

Clorhidratul de donepezil se leagă în proporție de aproximativ 95% de proteinele plasmatice. Nu este cunoscută proporția de legare de proteinele plasmatice a metabolitului activ, 6-O-demetil-donepezil. Distribuția clorhidratului de donepezil în diferite țesuturi ale corpului nu a fost complet studiată. Totuși, într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși de sex masculin, la 240 de ore după administrarea unei doze unice zilnice de 5 mg clorhidrat de donepezil, marcat cu ¹⁴C, aproximativ 28% din substanța marcată nu a fost regăsită. Aceasta sugerează faptul că clorhidratul de donepezil și/sau metabolii săi pot persista în organism mai mult de 10 zile.

Metabolizare/excreție

Clorhidratul de donepezil este excretat în urină, nemodificat și metabolizat prin intermediul sistemului citocromului P450 în mai mulți metaboliti, care nu au fost, încă, identificați în întregime. După administrarea unei doze unice de 5 mg clorhidrat de donepezil, marcat cu ¹⁴C, radioactivitatea plasmatică, exprimată ca procent din doza administrată, a fost regăsită în principal sub formă de clorhidrat de donepezil nemodificat (30%), 6-O-demetildonepezil (11%-singurul metabolit care are activitate similară clorhidratului de donepezil), donepezil-cis-N-oxid (9%), 5-O-demetil-donepezil (7%) și glucuronoconjugatul 5-O-demetil-donepezil (3%).

Aproximativ 57% din radioactivitatea totală a fost regăsită în urină (17% sub formă de donepezil nemodificat) și 14,5% a fost regăsită în materiile fecale, fapt care sugerează că biotransformarea și

excreția urinară reprezintă principalele căi de eliminare. Nu există dovezi care să susțină existența unui circuit enterohepatic al clorhidratului de donepezil și/sau a unuia dintre metaboliții săi. Concentrațiile plasmatice ale donepezilului diminuează, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 70 de ore.

Sexul, rasa și fumatul nu au avut nicio influență semnificativă asupra concentrațiilor plasmatice ale clorhidratului de donepezil. Farmacocinetica donepezilului nu a fost studiată în mod special la subiecții vârstnici sănătoși, la pacienți cu demență Alzheimer sau cu demență vasculară. Totuși, la acești pacienți, concentrațiile plasmatice medii au fost apropiate de cele înregistrate la voluntarii tineri, sănătoși.

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată au prezentat concentrații plasmatice crescute ale donepezilului, la starea de echilibru: valorile medii ale ASC cu 48% și ale C_{max} cu 39% (vezi pct. 4.2).

5.3. Date preclinice de siguranță

Studii extinse efectuate la animalele de laborator au demonstrat că această substanță activă induce puține efecte, altele decât efectele farmacologice intenționate, concordante cu activitatea sa de stimulator colinergic (vezi pct. 4.9). Donepezilul nu a dovedit efect mutagen în testele de mutagenitate efectuate pe linii celulare bacteriene sau de mamifere.

In vitro, au fost observate unele efecte clastogene, dar numai la concentrații evident toxice pentru celule, care depășesc de peste 3000 de ori concentrațiile plasmatice la starea de echilibru.

In vivo, pe modelele micronucleare, la șoarece, nu au fost observate efecte clastogene sau alte efecte genotoxice.

Nu există dovezi care să susțină potențialul oncogen în studiile de carcinogeneză pe termen lung, efectuate fie la șobolani, fie la șoareci.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Hidroxipropilceluloză

Celuloză microcristalină (PH 112)

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 5 cP

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol

Talc

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 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA

Str. Fabricii nr. 124, Cluj-Napoca, România

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13147/2020/01-02

13148/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie, 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> .