

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yasnal 5 mg comprimate filmate
Yasnal 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Yasnal 5 mg: fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de donepezil 5 mg (sub formă de monohidrat), echivalent cu donepezil 4,56 mg.

Yasnal 10 mg: fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de donepezil 10 mg (sub formă de monohidrat), echivalent cu donepezil 9,12 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

	5 mg	10 mg
Lactoză (mg)	79,18	158,35

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

[Comprimate de 5 mg:] Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de aproximativ 7 mm.

[Comprimate de 10 mg:] Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galben-brun, cu diametrul de aproximativ 9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Yasnal 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

Doza inițială este de 5 mg donepezil pe zi (administrată în doză unică). Doza de 5 mg pe zi trebuie menținută timp de cel puțin o lună, pentru atingerea concentrației plasmatice de donepezil la starea de echilibru și

pentru evaluarea eficacității tratamentului. După evaluarea clinică a eficacității tratamentului cu doza de 5 mg pe zi timp de o lună, doza zilnică de Yasnal se poate crește la 10 mg donepezil pe zi (administrată în doză unică).

Doza zilnică maximă recomandată este de 10 mg. În studiile clinice nu au fost studiate doze mai mari de 10 mg pe zi.

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer. Diagnosticul trebuie stabilit conform ghidurilor în vigoare (de exemplu, DSM IV, ICD 10). Tratamentul 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 donepezilului.

Insuficiență renală și hepatică:

Pentru pacienții cu insuficiență renală poate fi aplicată o schemă de tratament similară, deoarece clearance-ul clorhidratului de donepezil nu este influențat de această afecțiune.

Din cauza unei posibile expuneri crescute în caz de insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2), creșterea dozei trebuie efectuată în funcție de tolerabilitatea individuală. Nu există date disponibile pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Utilizarea Yasnal nu este recomandată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Yasnal trebuie administrat oral, seara, imediat 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 Yasnal dimineața.

4.3 Contraindicații

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 donepezilului la pacienții cu demență Alzheimer severă, alte tipuri de demență sau alte tipuri de afectare a memoriei (de exemplu, declinul cognitiv determinat de vârstă).

Anestezie

În timpul anesteziei generale este posibil ca donepezilul, fiind inhibitor de colinesterază, să crească relaxarea musculară de tip succinilcolinic.

Tulburări cardiovasculare

Pe baza acțiunii lor farmacologice, inhibitorii de colinesterază pot prezenta efecte vagotonice asupra frecvenței cardiace (de exemplu, bradicardie). Acest potențial de acțiune poate fi deosebit de important la pacienții cu boala nodului sinusal sau alte tulburări supraventriculare de conducere cardiacă, cum sunt blocul sinoatrial sau atrioventricular.

Au existat rapoarte de sincopă sau convulsii. La investigarea acestor pacienți, trebuie luată în considerare posibilitatea existenței unui bloc cardiac sau a pauzelor sinusale prelungite.

După punerea pe piață au existat raportări de prelungire a intervalului QTc și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5 și 4.8). Se recomandă prudență la pacienții cu istoric individual sau familial de prelungire a intervalului QTc, la pacienții tratați cu medicamente care afectează intervalul QTc sau la pacienții cu boli cardiace preexistente relevante (de exemplu, insuficiență cardiacă necompensată, infarct miocardic recent, bradiaritmii) sau tulburări electrolitice (hipokaliemie, hipomagneziemie). Poate fi necesară monitorizare clinică (ECG).

Tulburări gastro-intestinale

La pacienții cu risc crescut de ulcer, de exemplu pacienții cu ulcer în antecedente sau în tratament cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) trebuie monitorizate cu atenție simptomele. Totuși, studiile clinice cu donepezil nu au evidențiat creșterea incidenței ulcerului gastro-duodenal sau a hemoragiilor gastro-intestinale, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo.

Aparatul urogenital

Colinomimeticele pot determina obstrucția sfincterului vezicii urinare, cu toate că acest efect nu a fost observat în studiile clinice cu donepezil.

Tulburări neurologice

Convulsii - se presupune că medicamentele colinomimetice prezintă un oarecare potențial de a induce convulsii generalizate. Totuși, convulsiile pot fi și manifestări ale bolii Alzheimer.

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

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

SNM, o afecțiune cu potențial letal, caracterizată prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate neuro-vegetativă, pierdere a conștienței și creștere a concentrațiilor plasmatiche ale creatinfosfochinazei a fost raportat foarte rar în asociere cu utilizarea donepezilului, în special la pacienții care sunt tratați concomitent cu medicamente antipsihotice. Semnele adiționale pot include mioglobinurie (rabdmioliză) și insuficiență renală acută. Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome semnificative pentru SNM sau prezintă o febră mare, neexplicată, fără alte manifestări clinice ale SNM, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări pulmonare

Din cauza acțiunii lor colinomimetice, inhibitorii de colinesterază trebuie prescriși cu precauție la pacienții cu istoric de astm bronșic sau boli pulmonare obstructive cronice.

Trebuie evitată administrarea concomitentă de Yasnal și alți inhibitori de acetilcolinesterază, agoniști sau antagoniști ai sistemului colinergic.

Insuficiență hepatică severă

Nu există date disponibile pentru 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 cauze vasculare și pentru a exclude pacienții cu boală Alzheimer. În primul 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 cel 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 cel 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, 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 populația în vârstă cu afecțiuni vasculare subiacente. O analiză a tuturor evenimentelor vasculare grave, letale și neletale, 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.

În studiile combinate cu privire la boala Alzheimer (n= 4146) și în studiile cu privire la boala Alzheimer combinate cu alte studii de demență, 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.

Yasnal conține 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. Administrarea concomitentă a cimetidinei sau digoxinei nu influențează metabolizarea clorhidratului de donepezil.

Studiile *in vitro* au arătat că izoenzimele hepatice ale citocromului P450, în special izoenzima 3A4 și, într-o măsură mai mică, izoenzima 2D6, intervin în metabolizarea donepezilului. Studiile *in vitro* de interacțiune medicamentoasă au arătat că inhibitorii izoenzimelor 3A4 și, respectiv, 2D6, cum sunt ketoconazolul și chinidina, inhibă metabolizarea donepezilului. Pe baza acestei acțiuni, aceste substanțe, precum și alți inhibitori ai izoenzimelor 3A4, cum sunt itraconazolul, eritromicina și inhibitorii izoenzimei 2D6, cum este fluoxetina, pot inhiba metabolizarea donepezilului.

Într-un studiu clinic efectuat la voluntari tineri, ketoconazolul a crescut concentrația plasmatică medie de donepezil cu până la 30%.

Inductorii ambelor izoenzime, cum sunt rifampicina, fenitoina, carbamazepina și alcoolul etilic, pot scădea concentrația plasmatică de donepezil. Deoarece nu se cunoaște exact amploarea inducerii sau inhibării, trebuie luate anumite precauții la utilizarea concomitentă a medicamentelor menționate mai sus.

Clorhidratul de donepezil este posibil să interacționeze cu medicamentele, care au acțiune anticolinergică. De asemenea, are potențial de activitate sinergică în cazul tratamentului concomitent cu medicamente, cum sunt succinilcolina, alte blocante neuromusculare, agoniști colinergici sau beta-blocante, care acționează asupra conducerii cardiace.

Au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QTc și torsada vârfurilor pentru donepezil. Se recomandă prudență, atunci când donepezilul este utilizat în asociere cu alte medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QTc și poate fi necesară monitorizarea clinică (ECG). Exemplele includ:

- Antiaritmice de clasa IA (de exemplu chinidină)
- Antiaritmice de clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol)
- Anumite antidepressive (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 donepezilului la femeile gravide.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte teratogene, dar au arătat prezența toxicității perinatale și

postnatale (vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

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

Alăptarea

Donepezil este excretat în lapte la șobolani. Nu se știe dacă clorhidratul de donepezil este excretat în laptele uman și nici nu există studii la femeile care alăptează. Prin urmare, femeile tratate cu donepezil, nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

În studiile la animale, nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, nu există date adecvate cu privire la efectele asupra fertilității la om.

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

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

Demența în sine poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În plus, donepezilul poate determina fatigabilitate, amețeli și crampe musculare, în special la inițierea tratamentului sau la creșterea dozei. Medicul curant trebuie să evalueze de rutină capacitatea pacienților aflați în tratament cu donepezil de a continua să conducă vehicule sau să folosească utilaje complexe.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse includ diaree, crampe musculare, fatigabilitate, greață, vărsături și insomnie.

Reacțiile adverse, care pot apărea în cursul tratamentului cu donepezil, 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 ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate și sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Infecții și infestări</i>		Coriză				
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		Anorexie				
<i>Tulburări psihice</i>		Halucinații** Agitație** Comportament agresiv** Vise anormale, coșmaruri**				Libido crescut, hipersexualitate

<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Sincopă* Amețeli Insomnie	Convulsii*	Simptome extrapiramidale	Sindrom neuroleptic malign	Pleurotonus (sindromul Pisa)
<i>Tulburări cardiace</i>			Bradicardie	Bloc sinoatrial Bloc atrioventricular		Tahicardie ventriculară polimorfă, inclusiv torsada vârfurilor; Intervalul QT prelungit pe ECG
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Diaree Greață	Vărsături Tulburări abdominale	Hemoragie gastro-intestinală Ulcere gastrice și duodenale Hipersecreție salivară			
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				Disfuncții hepatice, inclusiv hepatită***		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Eruptie cutanată tranzitorie Prurit			Rabdomioliză* ***	
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Crampe musculare				
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Incontinență urinară				
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Cefalee	Fatigabilitate Durere				

<i>Investigații diagnostice</i>			Creștere ușoară a concentrației plasmatice a creatin kinazei			
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>		Accidente, inclusiv căderi				

* La examinarea pacienților cu sincopă sau convulsii, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției 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 caz de disfuncție hepatică inexplicabilă, trebuie luată în considerare întreruperea administrării donepezilului.

**** Apariția rabdomiolizei a fost raportată independent de sindromul neuroleptic malign și în asociere temporală strânsă cu inițierea tratamentului cu donepezil sau 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 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
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Doza letală mediană estimată de clorhidrat de donepezil, după administrarea orală a unei doze unice la șoareci și șobolani, este de 45 mg pe kilogram greutate corporală, respectiv, 32 mg pe kilogram greutate corporală, corespunzând la doze de aproximativ 225 și 160 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, de 10 mg pe zi. Semnele stimulării colinergice în funcție de doză au fost observate la animale și au inclus scăderea mișcărilor spontane, poziție culcată, mers nesigur, lăcrimare, convulsii clonice, deprimare respiratorie, hipersalivație, mioză, fasciculații și scădere a temperaturii corpului.

Supradozajul cu inhibitori de colinesterază poate determina apariția crizelor colinergice, caracterizate prin greață severă, vărsături, hipersalivație, transpirații, bradicardie, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie, colaps și convulsii. De asemenea, poate apărea creșterea slăbiciunii musculare; în cazul în care mușchii respiratori sunt afectați, se poate ajunge până la deces.

Abordare terapeutică

Similar oricărui caz de supradozaj, trebuie aplicate măsuri generale de susținere, cu monitorizarea funcțiilor vitale ale pacientului. Ca antidot al supradozajului cu Yasnal, se pot utiliza anticolinergicele terțiare, de exemplu atropina. La administrarea intravenoasă a sulfatului de atropină, se recomandă stabilirea treptată a dozelor în funcție de efectul clinic: o doză inițială de 1 până la 2 mg administrată intravenos, cu doze ulterioare de întreținere, în funcție de răspunsul clinic. Nu se cunoaște dacă clorhidratul de donepezil 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, reversibil al acetilcolinesterazei, colinesteraza predominantă la nivel cerebral. Testele *in vitro* au arătat că clorhidratul de donepezil are o activitate inhibitorie asupra acetilcolinesterazei de 1 000 de ori mai puternică decât asupra butirilcolinesterazei, care predomină în afara sistemului nervos central.

Eficacitate și siguranță clinică

Demența Alzheimer

La pacienții cu demență Alzheimer participanți la studiile clinice, administrarea de donepezil în doză unică de 5 mg sau 10 mg, o dată pe zi (în cazul atingerii concentrațiilor la starea de echilibru) a inhibat activitatea acetilcolinesterazei din membrana eritrocitelor cu 63,6%, respectiv cu 77,3%. S-a demonstrat că inhibarea acetilcolinesterazei (AChE) produsă de clorhidratul de donepezil în eritrocite, se corelează cu modificările ADAS-Cog, o scală sensibilă care evaluează anumite aspecte ale funcției cognitive. Nu a fost studiat potențialul clorhidratului de donepezil de a modifica evoluția mecanismului neuropatologic de bază. Astfel, se poate considera că donepezilul nu prezintă niciun efect asupra progresiei bolii.

Eficacitatea tratamentului cu donepezil a fost evaluată în 4 studii placebo-controlate, 2 studii cu durata de 6 luni și 2 studii cu durata de 1 an.

Într-un studiu clinic cu durata de 6 luni, a fost făcută o analiză asupra eficacității tratamentului cu donepezil, utilizând o asocieră a trei criterii de eficacitate: ADAS-cog (aprecierea performanței cognitive), CIBIC (interviul clinic bazat pe impresia modificărilor observate de persoana care îngrijește bolnavul - aprecierea funcției globale) și subscalele activităților cotidiene din cadrul scalei de evaluare a demenței clinice (aprecierea capacității de relaționare în comunitate, la domiciliu și a activităților legate de pasiuni și igienă personală).

Pacienții care au îndeplinit criteriile enumerate mai jos au fost considerați pacienții care au răspuns 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	
	Pacienți în intenție de tratament n=365	Pacienți care au fost evaluați n=352
Grupul la care s-a administrat placebo	10%	10%

Grupul la care s-a administrat doza de donepezil 5 mg	18%*	18%*
Grupul la care s-a administrat doza de donepezil 10 mg	21%*	22%**

* p<0,05

** p<0,01

Donepezil a produs o creștere semnificativă statistic, dependentă de doză, a procentului de pacienți, care au răspuns la tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 3 până la 4 ore după administrare. Concentrațiile plasmatice și aria de sub curba concentrației în funcție de timp sunt proporționale cu doza. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 70 ore, astfel încât administrarea repetată a dozelor unice zilnice determină atingerea treptată a unei stări de echilibru. Concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă după trei săptămâni de la inițierea tratamentului. Odată atinsă starea de echilibru, concentrațiile plasmatice de clorhidrat de donepezil, precum și activitatea farmacodinamică corespunzătoare, prezintă o variabilitate minimă în decurs de 24 ore.

Absorbția clorhidratului de donepezil nu este afectată de alimente.

Distribuție

Clorhidratul de donepezil se leagă în proporție de 95% de proteinele plasmatice din sângele uman. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului activ 6-O-demetildonepezil nu este cunoscută. Distribuția clorhidratului de donepezil în țesuturi nu a fost complet studiată. Cu toate acestea, într-un studiu de echilibru al maselor, efectuat la voluntari sănătoși de sex masculin, la 240 ore după administrarea unei doze unice de 5 mg clorhidrat de donepezil marcat radioactiv cu ¹⁴C, aproximativ 28% din substanța marcată nu a fost regăsită. Aceasta sugerează că clorhidratul de donepezil și/sau metaboliții săi pot persista în organism mai mult de 10 zile.

Metabolizare/Eliminare

Clorhidratul de donepezil se excretă prin urină atât sub formă nemodificată, cât și sub formă de metaboliți, care nu au fost complet identificați, în urma acțiunii sistemului enzimatic citocrom P450. După administrarea unei doze unice de 5 mg clorhidrat de donepezil marcat radioactiv cu ¹⁴C, radioactivitatea plasmatică, exprimată procentual față de doza administrată, a arătat prezența formei clorhidratului de donepezil sub formă nemodificată (30%), 6-O-desmetildonepezil (11% - singurul metabolit care exercită o acțiune similară clorhidratului de donepezil), donepezil-cis-N-oxid (9%), 5-O-desmetildonepezil (7%) și derivatul glucuroconjugat al 5-O-desmetil-donepezil (3%).

Aproximativ 57% din cantitatea de substanță marcată radioactiv a fost regăsită în urină (17% ca donepezil sub formă nemodificată), și 14,5% a fost regăsită în materiile fecale, sugerând că metabolizarea și excreția urinară reprezintă calea principală de eliminare. Nu sunt date, care să evidențieze o recirculare enterohepatică a clorhidratului de donepezil și/sau a metaboliților acestuia.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 70 ore.

Alte grupe de populație

Sexul, rasa și antecedentele de fumat nu prezintă o influență clinic semnificativă asupra concentrațiilor plasmatice ale clorhidratului de donepezil. La persoanele vârstnice sănătoase, la pacienții cu boală Alzheimer sau cu demență vasculară, nu s-au efectuat studii specifice de farmacocinetică. Cu toate acestea, valorile plasmatice medii la acești pacienți au fost aproximativ similare cu cele observate la

voluntarii sănătoși tineri.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată au prezentat o creștere a concentrațiilor plasmatice de donepezil la starea de echilibru: valori medii ale ASC mai mari cu 48 % și valori medii ale C_{max} mai mari cu 39% (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Investigarea extensivă la animalele de laborator a demonstrat că acest compus prezintă puține efecte suplimentare față de efectele farmacologice intenționate, de stimulant colinergic (vezi pct. 4.9). Donepezil nu este mutagen, conform testelor de mutagenitate efectuate pe celule bacteriene și de mamifere. Au fost observate *in vitro* unele efecte clastogene la concentrații mai mari decât cele de toxicitate celulară și de 3000 de ori mai mari decât concentrațiile plasmatice la starea de echilibru. Nu au fost observate efecte clastogene sau alte tipuri de efecte genotoxice pe modelul *in vivo* de micronuclei de șoarece. Nu există dovezi privind potențialul carcinogen în studiile de carcinogenitate de lungă durată efectuate la șoareci sau șobolani.

Clorhidratul de donepezil nu a avut efect asupra fertilității la șobolani și nu s-a dovedit teratogen la șobolani sau iepuri, dar a prezentat un ușor efect asupra parturii, cu pui născuți morți și asupra viabilității puilor născuți prematur, în cazul administrării la femelele gestante de șobolan a unor doze de 50 ori mai mari decât dozele recomandate la om (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Amidon de porumb
Hidroxiopropilceluloză
Stearat de magneziu

Film:

Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză 5cp
Macrogol 400
Oxid galben de fer (E172) – numai pentru comprimatele de 10 mg

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale de păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA/Al/PVC//Al: cutie cu 7, 10 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 și 100 comprimate filmate.

Flacon din polietilenă (PEÎD) închis prin înșurubare cu capac de siguranță din polipropilenă (PP): cutie de carton cu 250 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10158/2017/01-14

10159/2017/01-14

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Noiembrie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației – August 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023