



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1.DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tuadin 5 mg comprimate filmate

Tuadin 10 mg comprimate filmate

2.COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tuadin 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de donepezil 5 mg.

Excipient: lactoză monohidrat 79,32 mg

Tuadin 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de donepezil 10 mg.

Excipient: lactoză monohidrat 158,65 mg

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3.FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Tuadin 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare albă, cu diametrul de aproximativ 7,5 mm.

Tuadin 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare albă, cu diametrul de aproximativ 9,3 mm, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe.

4.DATE CLINICE

4.1.Indicații terapeutice

-Tratamentul simptomatic al bolii Alzheimer în formele ușoare și moderat severe.

4.2.Doze și mod de administrare

Adulți /Vârstnici:

Tratamentul se va iniția cu 5 mg Tuadin/zi în priză unică. Tuadin se va administra oral, seara, înainte de culcare. Posologia de 5 mg /zi se va menține minimum o lună, durată necesară evaluării primului răspuns clinic la tratament și atingerii stării de echilibru a concentrației plasmatice a donepezilului.

În funcție de rezultatele clinice obținute după prima lună de tratament cu 5 mg/zi, dozele de Tuadin pot fi crescute la 10 mg/zi (în priză unică).

Doza zilnică maximă recomandată este de 10 mg. Nu există studii clinice în ceea ce privește administrarea a mai mult de 10 mg Tuadin/zi.



Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer. Diagnosticul trebuie stabilit în conformitate cu ghidurile aprobate (de exemplu DSM IV, ICD 10). Tratamentul cu donepezil trebuie început numai dacă există un apărător care să monitorizeze cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient. Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât există un beneficiu terapeutic pentru pacient. Prin urmare, beneficiul clinic al donepezilului trebuie reevaluat la intervale regulate de timp. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului atunci când efectul terapeutic dorit nu mai este prezent. Răspunsul individual la donepezil nu poate fi anticipat. La întreruperea tratamentului s-a observat reducerea progresivă a efectelor benefice produse de Tuadin.

Insuficiență renală:

Aceeași schemă terapeutică se aplică și la pacienții cu insuficiență renală deoarece clearance-ul clorhidratului de donepezil nu este afectat de această condiție.

Insuficiență hepatică:

În cazul insuficienței hepatice ușoare-moderate, datorită unei posibile creșteri la expunerea de donepezil (vezi pct. 5.2), stabilirea dozelor se va adapta în funcție de toleranța individuală a pacientului la medicament. Nu există date în ceea ce privește administrarea de donepezil la pacienții care suferă de insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți:

Administrarea de Tuadin la această categorie de vârstă nu este recomandată.

Mod de administrare:

Tuadin se va administra o dată pe zi, seara, imediat înainte de culcare. Dacă apar tulburări de somn, administrarea de Tuadin se va face dimineața, atât timp cât reacțiile adverse colinergice nu limitează această administrare.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la clorhidratul de donepezil, la derivați piperidinici sau la oricare dintre excipienții medicamentului.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu a fost investigată utilizarea de donepezil la pacienții cu demență severă Alzheimer și alte tipuri de demență (ex: demența) sau alte tipuri de tulburări de memorie (de exemplu declinul cognitiv corelat cu vârsta).

Anestezie:

Donepezilul, ca și alți inhibitori de colinesterază pot determina accentuarea relaxării musculare de tip succinilcolină în timpul anesteziei.

Sistem cardiovascular:

Datorită acțiunii lor farmacologice, inhibitorii de colinesterază pot avea efect vagotonic asupra ritmului cardiac, determinând de exemplu bradicardie. De eventualitatea apariției acestui efect se va ține cont în special la pacienții cu sindromul sinusului bolnav sau cu alte tulburări de conducerea cardiacă supraventriculară, cum ar fi blocul sinoatrial sau atrioventricular. Au fost raportate cazuri de sincope și convulsii. În timpul examinării acestor pacienți se va lua în considerare posibilitatea apariției de bloc cardiac sau de pauze sinusale prelungite.

Gastro-intestinal:

Pacienții cu risc crescut de a dezvolta ulcer, în special cei cu antecedente de afecțiuni ulceroase sau cei sub tratament concomitent cu antiinflamatorii nesteroidiene vor trebui supravegheați suplimentar în timpul administrării de donepezil. Totuși, datele din literatură au demonstrat că studiile clinice cu

donepezil nu au dus la creșterea incidenței ulcerelor sau a sângerărilor gastro-intestinale comparativ cu placebo.

Genito-urinar:

Colinomimeticele pot determina retenție urinară.

Tulburări neurologice:

Colinomimeticele pot determina crize convulsive generalizate. Totuși, convulsiile pot fi o manifestare a bolii Alzheimer. Colinomimeticele pot determina exacerbarea sau inducerea simptomelor extrapiramidale.

Tulburări bronhopulmonare:

Datorită activității lor colinomimetice, inhibitorii de colinesterază trebuie prescriși cu precauție bolnavilor cu antecedente de astm sau cu boli pulmonare obstructive.

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

Insuficiență hepatică severă:

Nu există date în ceea ce privește administrarea de donepezil la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Altele:

Acest medicament conține lactoză Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Mortalitatea în studiile clinice privind demența vasculară

Au fost realizate trei studii clinice cu durata de 6 luni investigând pacienți care îndeplinesc criteriile de includere NINDS-AIREN pentru demență vasculară (DVa) probabilă sau posibilă. Criteriile NINDS-AIREN sunt concepute pentru a identifica pacienții a căror demență pare a fi datorată exclusiv unor cauze vasculare și a exclude pacienții cu boală Alzheimer. În primul studiu, ratele de mortalitate au fost 2/198 (1,0%) pentru clorhidrat de donepezil 5 mg, 5/206 (2,4%) pentru clorhidrat de donepezil 10 mg și 7/199 (3,5%) pentru placebo. În cel de-al doilea studiu, ratele de mortalitate au fost 4/208 (1,9%) pentru clorhidrat de donepezil

5 mg, 3/215 (1,4%) pentru clorhidrat de donepezil 10 mg, și 1/193 (0,5%) pentru placebo. În cel de-al treilea studiu ratele de mortalitate au fost 11/648 (1,7%) pentru clorhidrat de donepezil 5 mg și 0/326 (0%) pentru placebo. Rata de mortalitate combinată pentru cele trei studii de DVa în grupul pacienților tratați cu clorhidrat de donepezil (1,7%) a fost numeric mai mare decât cea din grupul pacienților la care s-a administrat placebo (1,1%), cu toate că această diferență nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

Majoritatea deceselor survenite fie la pacienții tratați cu 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 această populație de vâtrnici cu boli vasculare subiacente. O analiză a tuturor evenimentelor vasculare grave neletale și letale a arătat că nu există diferență în ceea ce privește frecvența de apariție în grupul pacienților tratați cu clorhidrat de donepezil comparativ cu placebo.

O analiză combinată a studiilor de 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 total=6888), rata de mortalitate în grupul pacienților la care s-a administrat placebo a depășit-o numeric pe cea din grupul pacienților tratați cu clorhidrat de donepezil.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clorhidratul de donepezil și metaboliții săi nu inhibă metabolismul teofilinei, warfarinei, cimetidinei sau digoxinului la om.

Metabolismul clorhidratul de donepezil nu este modificat de administrarea concomitentă a digoxinului și a cimetidinei. Studiile *in vitro* au demonstrat că sistemul citocrom P450 (prin isoenzima 3A4) și într-o măsură mai mică isoenzimele 2D6 sunt implicate în metabolismul donepezilului.

Studiile privind interacțiunile medicamentoase *in vitro* au demonstrat că ketoconazolul și ghindina (inhibitori ai CYP3A4 și 2D6) inhibă metabolismul clorhidrat de donepezil. În consecință, acestea, precum și alți inhibitori de CYP3A4, cum ar fi itraconazolul și eritromicina, și inhibitorii de CYP2D6, precum fluoxetina pot inhiba metabolismul donepezilului. Date din literatură au arătat că nivelul concentrației medii de clorhidrat de donepezil a crescut cu 30% în urma administrării concomitente de ketoconazol.

Inductorii enzimatici precum rifampicina, fenitoinul, carbamazepina și alcoolul pot diminua concentrațiile serice de clorhidrat de donepezil.

În absența datelor privind amplitudinea acestor efecte inductorii sau inhibitorii, aceste asociații medicamentoase se vor utiliza cu precauție.

Clorhidratul de donepezil poate modifica activitatea altor tratamente anticolinergice. Se poate produce o potențare a activității colinergice în urma administrării concomitente de medicamente cum ar fi: succinilcolina, alți agenți blocați ai sistemului neuromuscular, agoniști colinergici sau betablocanți cu acțiune asupra conducerii cardiace.

4.6.Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii clinice controlate la femeile însărcinate. Experiențele pe animale nu au pus în evidență efecte teratogene, dar a fost observată toxicitate peri- și post-natală (vezi pct.5.3).

Nu există suficiente date privind expunerea femeilor însărcinate la donepezil. De aceea, clorhidrat de donepezil nu se va administra în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Clorhidratul de donepezil se excretă în lapte la șobolani. Nu se știe dacă clorhidratul de donepezil se excretă în laptele uman; nu există studii în acest sens. În consecință, nu este recomandată alăptarea în timpul tratamentului cu clorhidrat de donepezil.

4.7.Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Boala Alzheimer poate influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În plus, donepezilul poate duce la apariția oboselii, vertijului și crampelor musculare, mai ales la începutul tratamentului sau la creșterea dozelor. Abilitatea pacienților cu boală Alzheimer aflați sub tratament cu donepezil, de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, trebuie evaluată cu regularitate de către medicul curant.

4.8.Reacții adverse

Reacțiile adverse care apar au fost enumerate pe criteriul frecvenței, după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100, < 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10000, < 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), incluzând cazuri izolate.

Infecții și infestări:

-frecvente: guturai.

Tulburări metabolice și de nutriție:

-frecvente: anorexie.

Tulburări psihice :

-frecvente: halucinații, agitație, comportament agresiv. Aceste manifestări dispar fie la reducerea dozelor, fie la întreruperea tratamentului.

Tulburări ale sistemului nervos :

-frecvente: sincopă (se va lua în considerare și posibilitatea apariției stopului cardiac), amețeală, insomnie.

-mai puțin frecvente: atac de apoplexie;

-rare: simptome extrapiramidale.

Tulburări cardiace :

-mai puțin frecvente: bradicardie;

-rare: bloc sinoatrial, bloc atrio-ventricular.

Tulburări gastro-intestinale:

- foarte frecvente: diaree, greață
- frecvente: , vomă , tulburări abdominale;
- mai puțin frecvente: hemoragie gastrointestinală, ulcer gastric și duodenal.

Tulburări hepato-biliare:

- rare: disfuncții hepatice, inclusiv hepatită. În cazul apariției unor disfuncții hepatice inexplicabile este indicată întreruperea administrării de donepezil.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat :

- frecvente: rash, prurit.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

- frecvente: crampe musculare.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

- frecvente: incontinență urinară.

Tulburări generale:

- foarte frecvente: cefalee
- frecvente: oboseală, durere.

Investigații diagnostice:

- mai puțin frecvente: creșterea ușoară a concentrației serice a creatinkinazei musculare.

4.9.Supradozaj

Doza letală medie de clorhidrat de donepezil în urma administrării unei singure doze orale la șoareci și șobolani este de 45, respectiv 32 mg/kg, sau de aproximativ 225, respectiv de 160 de ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, de 10 mg pe zi.

Simptome:

Semnele de stimulare colinergică, în legătură cu doza, au fost observate la animale. Acestea sunt: reducerea mișcărilor sponatne, poziție înclinată, mers nesigur, lăcrimare, convulsii clonice, depresie respiratorie, salivăție, mioză, fasciculații și temperatura corporală superficială scăzută. Supradozajul inhibitorilor de colinesterază poate produce criza colinergică caracterizată prin greață severă, vărsături, salivăție, transpirație, bradicardie, hipotensiune, deprimare a respirației, colaps și convulsii. Există posibilitatea scăderii marcate a tonusului muscular care poate avea ca rezultat decesul dacă sunt implicați și mușchii respiratori.

Tratament:

Ca în orice caz de supradozaj, trebuie utilizate măsurile generale de susținere. Anticolinergicele terțiare cum ar fi atropina, pot fi folosite ca antidot în caz de supradozaj cu donepezil. Se recomandă administrarea intravenoasă treptată de sulfat de atropină: doza inițială de 1-2 mg i.v. urmând ca dozele următoare să fie ajustate în funcție de răspunsul clinic. Răspunsuri atipice în ceea ce privește tensiunea arterială și alura ventriculară s-au semnalat și la alte colinomimetice când au fost asociate cu anticolinergice cuaternare de tip glicopirilat. Nu se cunoaște dacă clorhidratul de donepezil și/sau metabolii săi pot fi eliminați prin dializă (hemodialza, dializă peritoneală sau hemofiltrare).

5.PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1.Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: substanțe pentru tratamentul demenței; anticolinesterazice.

Cod ATC: N06DA02.

Clorhidratul de donepezil este un inhibitor specific și reversibil al acetilcolinesterazei, principala colinesterază de la nivelul creierului. *In vitro*, clorhidratul de donepezil clorhidrat este un inhibitor al acestei enzime de peste 1000 de ori mai puternic decât al butirilcolinesterazei, o enzimă care este prezentă mai ales în afara sistemului nervos central.

La pacienții cu boala Alzheimer cuprinși în studii clinice, administrarea unei doze unice zilnice de 5 mg sau 10 mg donepezil a produs la starea de echilibru o inhibare a activității acetilcolinesterazei (masurată la nivelul membranei eritrocitului) la 63,6% și respectiv 77,3% măsurată post doză. S-a

demonstrat ca inhibarea acetilcolinesterazei din hematii (AChE) de catre clorhidratul de donepezil corespunde efectelor de la nivelul cortexului. În plus a fost demonstrată o corelație semnificativă între nivelurile plasmatice de donepezil clorhidrat, inhibarea colinesterazei și modificările în ADAS-cog, o scală senzitivă care evaluează cunoașterea. Potențialul donepezilului clorhidrat de modificare a progresiei neuropatologiei nu a fost studiat. Astfel donepezilul nu se poate considera a avea un efect asupra progresiei bolii.



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

În cadrul studiilor cu durată de 6 luni, s-a efectuat o analiză la terminarea tratamentului cu donepezil, utilizând o combinație a 3 criterii de eficacitate: ADAS-cog (aprecierea performanței cognitive), interviul clinicianului bazat pe informațiile primite de la persoana care îngrijește bolnavul (aprecierea funcției globale) și subscala 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 prezentate mai jos se consideră că răspund la tratament.

Răspuns = Ameliorarea ADAS-Cog cu cel puțin 4 puncte

Nicio deteriorare a interviului clinicianului bazat pe informațiile primite de la persoana care îngrijește bolnavul

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

	% Răspuns	
	Populația în intenție de tratament n=365	Populația evaluabilă n=352
Grup placebo	10%	10%
Grup Donepezil 5 mg	18%*	18%*
Grup Donepezil 10 mg	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezilul a produs o creștere semnificativă din punct de vedere statistic, dependentă de doză a procentului de pacienți care se consideră că răspund la tratament

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Nivelurile plasmatice maxime se ating după aproximativ 3-4 ore după administrarea orală. Concentrațiile plasmatice și aria de sub curbă cresc proporțional cu doza. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 70 de ore, astfel încât administrarea mai multor doze unice zilnice determină atingerea treptată a dozei de prag terapeutic. Doza de prag terapeutic se atinge după 3 săptămâni de la inițierea terapiei. După atingerea concentrațiilor de prag terapeutic, concentrațiile plasmatice de clorhidrat de donepezil și activitatea sa farmacodinamică prezintă variații foarte mici în timpul a 24 ore. Absorbția de donepezil clorhidrat nu este afectată de alimentație.

Distribuție:

Clorhidratul de donepezil clorhidrat este legat aproximativ 95% de proteinele plasmatice. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului activ 6-O-desmetildonepezil nu este cunoscută. Distribuția donepezilului clorhidrat în diferitele țesuturi nu a fost bine studiată. Într-un studiu pe voluntari sănătoși de sex masculin, la 240 de ore după administrarea unei doze unice zilnice de 5 mg donepezil clorhidrat marcat carbon 14, aproximativ 28% a fost regăsit. Aceasta demonstrează că clorhidratul de donepezil și/sau metabolizii săi rămân în organism mai mult de 10 zile.



Metabolizare/excreție:

Clorhidratul de donepezil clorhidrat este excretat în urină intact și metabolizat de sistemul citocrom P450 în mai mulți metaboliți, nu toți identificați. După administrarea unei doze unice de 5mg donepezil clorhidrat marcat cu carbon 14, radioactivitatea plasmatică, exprimată procentual din doza administrată, a fost regăsită astfel: donepezil clorhidrat intact (30%), donepezil 6-0-desmetil (11% - numai metabolit care are activitate similară cu donepezilul clorhidrat), donepezil-cis-N-oxid (9%), donepezil 5-0-desmetil (7%) și glucuronid conjugat de donepezil 5-0-desmetil (3%). Aproximativ 57% din totalul radioactivității a fost regăsit în urină (17% ca donepezil nemodificat) și 14, 5% în fecale sugerând biotransformarea și excreția urinară ca prime căi de eliminare. Nu există dovezi care să sugereze recircularea hepatică a donepezilului clorhidrat și/sau a unuia din metaboliții săi. Concentrațiile plasmatice de donepezil se micșorează cu un timp de înjumătățire de aproximativ 70 de ore. Sexul, rasa și fumatul nu au influențat semnificativ concentrațiile plasmatice ale clorhidratul de donepezil. Farmacocinetica clorhidratul de donepezil nu a fost studiată la subiecții vârstnici sănătoși sau la bolnavii cu Alzheimer. Nivelurile medii plasmatice la acești pacienți sunt asemănătoare cu cele ale voluntarilor sănătoși tineri.

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

5.3.Date preclinice de siguranță

Studii extinse pe animale de laborator au demonstrat că clorhidratul de donepezil are puține alte efecte adverse decât cele 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 clastogenice, dar numai la concentrații mai mari decât cele de toxicitate celulară și de 3.000 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice de prag observate. In vivo nu au fost observate efecte clastogenice sau alte efecte genotoxice pe modele micronucleare de șoareci. Date despre potențialul carcinogenic nu sunt încă disponibile. Clorhidratul de donepezil nu are efecte asupra fertilității șobolanilor, și nu a fost teratogenic la șobolani sau iepuri, dar are un oarecare efect asupra mortalității perinatale când este administrat la femele gestante de șobolan în doze de 50 de ori mai mari decât doza umană.

6.PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1.Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Hidroxipropilceluloză
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 5cP (E 464)
Dioxid de titan (E 171)
Propilenglicol
Talc

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

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

Cutie cu 6 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 9 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a câte 10 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

Antibiotice SA

Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tuadin 5 mg, comprimate filmate: 1146/2008/01-02-03

Tuadin 10 mg, comprimate filmate: 1147/2008/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Noiembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2011