

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dospelin 5 mg comprimate filmate

Dospelin 10 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Dospelin 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de donepezil monohidrat 5,22 mg, echivalent cu clorhidrat de donepezil 5 mg.

Dospelin 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de donepezil monohidrat 10,44 mg, echivalent cu clorhidrat de donepezil 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză

Comprimatul filmat Dospelin 5 mg conține lactoză 74,10 mg.

Comprimatul filmat Dospelin 10 mg conține lactoză 148,20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi punctul 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Dospelin 5 mg: comprimat filmat cilindric, biconvex, de culoare albă, cu diametrul de 7 mm.

Dospelin 10 mg: comprimat filmat cilindric, biconvex, de culoare galbenă, cu diametrul de 9,5 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Dospelin 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

Tratamentul este inițiat cu doza de 5 mg pe zi (doză unică). Doza de 5 mg pe zi trebuie menținută timp de cel puțin o lună, pentru a permite evaluarea răspunsului clinic inițial și atingerea concentrației plasmatice

la starea de echilibru a clorhidratului de donepezil. După o evaluare clinică efectuată după o lună de tratament cu doza de 5 mg pe zi, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi (doză unică). Doza zilnică maximă recomandată este 10 mg. Administrarea de doze mai mari de 10 mg pe zi nu a fost evaluată în studii clinice.

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

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul demenței Alzheimer. Diagnosticul trebuie stabilit în conformitate cu ghidurile aprobate (de exemplu DSM IV, ICD 10). Tratamentul cu clorhidrat de donepezil trebuie inițiat numai în condițiile existenței unei persoane însoțitoare care va monitoriza regulat administrarea medicamentului la pacient. Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât asigură un beneficiu terapeutic pentru pacient. Prin urmare, beneficiul clinic al clorhidratului de donepezil trebuie reevaluat periodic. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului în cazul în care nu mai există beneficii terapeutice. Răspunsul individual la tratamentul cu clorhidrat de donepezil nu poate fi anticipat.

La întreruperea tratamentului se observă scăderea treptată a efectelor benefice ale tratamentului cu clorhidrat de donepezil.

#### *Insuficiență renală și hepatică*

La pacienții cu insuficiență renală se poate utiliza o schemă de tratament similară, deoarece clearance-ul clorhidratului de donepezil nu este influențat de această afecțiune.

Din cauza posibilității expunerii crescute, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2), creșterea dozei trebuie efectuată în funcție de tolerabilitatea individuală. Nu sunt disponibile date privind administrarea la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

#### *Copii și adolescenți*

Dospelin nu este recomandat pentru administrare la copii și adolescenți.

#### Mod de administrare

Dospelin trebuie administrat pe cale orală, 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 Dospelin dimineața.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, derivați de piperidină sau la oricare dintre excipienții prezentați la punctul 6.1.

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

Nu a fost investigată utilizarea Dospelin la pacienți cu forme severe de demență Alzheimer, alte tipuri de demență sau alte tipuri de tulburări ale memoriei (de exemplu, declinul cognitiv corelat cu vârsta).

#### *Anestezie:*

Donepezil, ca inhibitor al colinesterazei, este posibil să accentueze relaxarea musculară de tip succinilcolinic în timpul anesteziei.

#### *Tulburări cardiovasculare:*

Din cauza acțiunii lor farmacologice, inhibitorii de colinesterază pot prezenta efecte vagotonice asupra frecvenței cardiace (de exemplu, bradicardie). Posibilitatea de apariție a acestui efect poate fi importantă în special la pacienți cu boala nodului sinusal sau alte tulburări de conducere cardiacă supraventriculară, cum este blocul sinoatrial sau blocul atrioventricular.

Au fost raportate sincope și convulsii. În cazul investigării acestor pacienți, trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a blocului cardiac sau a pauzelor sinusale prelungite.

După punerea pe piață au existat rapoarte privind prelungirea intervalului QTc și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5 și 4.8). Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente preexistente sau familiale de prelungire a intervalului QTc, la pacienții tratați cu medicamente care afectează intervalul QTc sau la pacienții cu boală cardiacă preexistentă relevantă (de exemplu, insuficiență cardiacă necompensată, infarct miocardic, bradiaritmii) sau tulburări electrolitice (hipokaliemie, hipomagneziemie). Poate fi necesară monitorizarea clinică (ECG).

#### *Tulburări gastro-intestinale:*

Pacienții cu risc crescut de apariție a ulcerului, cum sunt cei cu antecedente de afecțiuni ulceroase sau cei tratați concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), trebuie monitorizați pentru apariția eventualelor simptome. Cu toate acestea, studiile clinice efectuate cu clorhidrat de donepezil nu au indicat creșteri, comparativ cu placebo, ale incidenței ulcerelor gastro-duodenale sau a sângerărilor gastro-intestinale.

#### *Tulburări uro-genitale:*

Colinomimeticele pot determina obstrucție urinară, deși nu s-a observat în cadrul studiilor clinice efectuate cu clorhidrat de donepezil.

#### *Tulburări neurologice:*

Convulsii: este posibil ca administrarea de colinomimetice să determine convulsii generalizate. Cu toate acestea, activitatea convulsivă poate fi și o manifestare a bolii Alzheimer.

Colinomimeticele pot avea capacitatea de a exacerba sau induce simptomele extrapiramidale.

#### *Sindromul neuroleptic malign (SNM):*

Apariția SNM, o afecțiune care pune viața în pericol, caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate posturală, confuzie și concentrații plasmatiche crescute ale creatinfosfokinazei, a fost foarte rar raportată în timpul tratamentului cu donepezil, în special la pacienții care au utilizat concomitent tratament antipsihotic. În plus, pot să apară și alte simptome, cum sunt mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută.

În cazul în care un pacient prezintă semne și simptome care indică apariția SNM sau prezintă febră ridicată inexplicabilă, fără alte semne clinice adiționale privind SNM, trebuie întrerupt orice tratament.

#### *Tulburări pulmonare:*

Din cauza acțiunii colinomimetice, inhibitorii de colinesterază trebuie administrați cu prudență la pacienții cu antecedente de astm bronșic sau boală pulmonară obstructivă.

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

#### Insuficiență hepatică severă

Nu sunt disponibile date privind administrarea la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

#### ***Mortalitatea în studiile clinice privind demența vasculară***

Au fost efectuate trei studii clinice cu durata de 6 luni care au investigat pacienți care îndeplinesc criteriile de includere NINDS-AIREN pentru demență vasculară (DVa) probabilă sau posibilă. Criteriile NINDS-AIREN sunt concepute pentru a identifica pacienții cu demență de etiologie exclusiv vasculară și a exclude pacienții cu boală Alzheimer. În cadrul primului studiu clinic, ratele mortalității 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 cadrul celui de-al doilea studiu, ratele mortalității 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 cadrul celui de-al treilea studiu clinic ratele mortalității au fost de 11/648 (1,7%) pentru clorhidrat de donepezil 5 mg și 0/326 (0%) pentru placebo. Rata mortalității combinată pentru cele trei studii clinice asupra DVa în grupul pacienților tratați cu clorhidrat de donepezil (1,7%) a fost numeric mai mare decât cea observată la grupul de pacienți la care s-a administrat placebo (1,1%). Totuși, această diferență nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

Majoritatea deceselor la pacienți tratați cu clorhidrat de donepezil sau la cei cărora li s-a administrat placebo par a fi determinate de diferite cauze de natură vasculară, care pot fi anticipate la această populație de pacienți vârstnici cu afecțiuni vasculare preexistente. O analiză a tuturor evenimentelor vasculare grave non-letale și letale a arătat că nu există diferențe în ceea ce privește incidența între grupul de pacienți tratați cu clorhidrat de donepezil și grupul la care s-a administrat placebo.

O analiză globală a studiilor cu privire la boala Alzheimer (n=4146) și atunci când aceste studii privind boala Alzheimer au fost sumate cu alte studii clinice privind demența, incluzând studiile privind demența vasculară (n total=6888), rata mortalității în grupul de pacienți la care s-a administrat placebo a fost numeric mai mare comparativ cu pacienții din grupul de tratament cu clorhidrat de donepezil.

*Dospelin conține lactoză.*

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau malabsorbție de 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. Metabolizarea clorhidratului de donepezil nu este influențată de administrarea concomitentă a digoxinei sau cimetidinei. Studiile *in vitro* au demonstrat că izoenzima 3A4 a citocromului P 450 și într-o mai mică măsură izoenzima 2D6 sunt implicate în metabolizarea donepezilului. Studiile privind interacțiunile medicamentoase efectuate *in vitro* au demonstrat că, ketoconazolul și chinidina, inhibitori ai CYP 3A4 și, respectiv CYP 2D6, inhibă metabolizarea donepezilului. Prin urmare, aceștia și alți inhibitori ai CYP 3A4, cum sunt itraconazolul și eritromicina, și inhibitori ai CYP 2D6, cum este fluoxetina, pot inhiba metabolizarea donepezilului. În cadrul unui studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși, ketoconazolul a crescut concentrația plasmatică medie de donepezil cu aproximativ 30%. Inductorii enzimatici, cum sunt rifampicina, fenitoina, carbamazepina și alcoolul etilic, pot să scadă concentrațiile plasmatice de donepezil. Deoarece nu se cunoaște amploarea efectului inductor sau inhibitor, astfel de administrări concomitente trebuie efectuate cu prudență. Clorhidratul de donepezil poate să interfere cu medicamentele anticolinergice. De asemenea, are potențial de activitate sinergică în cazul tratamentului concomitent cu medicamente, cum sunt succinilcolina, alte medicamente blocante neuromusculare sau agoniști colinergici sau medicamente beta-blocante care acționează asupra conducerii cardiace.

Au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QTc și de torasadă 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:

- aritmii din clasa IA (de exemplu, chinidină)
- aritmii din clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol)
- anumite antidepresive (de exemplu, citalopram, escitalopram, amitriptilină)
- alte antipsihotice (de exemplu, derivați de fenotiazină, sertindol, pimozidă, ziprasidonă)

- anumite antibiotice (de exemplu, claritromicină, eritromicină, levofloxacină, moxifloxacină)

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea clorhidratului de donepezil la gravide. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte teratogene, dar au demonstrat toxicitate peri- și postnatală (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Clorhidratul de donepezil nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar (vezi pct. 4.3).

##### Alăptarea

Clorhidratul de donepezil este excretat în lapte la femeile de șobolan. Nu s-a demonstrat dacă clorhidratul de donepezil se excretă în laptele uman și nu s-au efectuat studii la femeile care alăptează. Prin urmare, femeile tratate cu donepezil nu trebuie să alăpteze.

#### 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 poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau poate compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, clorhidratul de donepezil poate induce fatigabilitate, amețeli și crampe musculare, în special la inițierea tratamentului sau la creșterea dozei. Medicul curant trebuie să evalueze periodic capacitatea pacienților tratați cu clorhidratul de donepezil de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje complexe.

#### 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse, raportate ca mai mult decât cazuri izolate, sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacții adverse raportate cel mai frecvent sunt: diaree, crampe musculare, fatigabilitate, greață, vărsături și insomnie.

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

Tulburări ale sistemului nervos		Sincopă*, Amețeli, Insomnie	Convulsii*	Simptom extrapiramidal	Sindrom Neuroleptic Malign	Pleurotonus (sindromul Pisa)
Tulburări cardiace			Bradicardie	Bloc sinoatrial, Bloc atrioventricular		Tahicardie ventriculară polimorfă, inclusiv torsada vârfurilor; interval QT prelungit pe electrocardiogramă
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, Greață	Vărsături, Tulburări abdominale	Hemoragii gastrointestinale, Ulcer gastric și ulcer duodenal, Hipersecreție salivară			
Tulburări hepatobiliare				Disfuncție hepatică, incluzând hepatită** *		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii, Prurit				
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Crampe musculare			Rabdomioliză****	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Incontinență urinară				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Cefalee	Fatigabilitate, Durere				
Investigații diagnostice			Creștere ușoară a concentrației plasmatică a creatinkinazei musculare			
Leziuni, intoxicații		Accidente, inclusiv căderi accidentale				

\*La pacienții investigați pentru sincopă sau convulsii, trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a 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 cazul apariției unei disfuncții hepatice inexplicabile, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu clorhidrat de donepezil.

\*\*\*\* Apariția rabdomiolizei a fost raportată independent de sindrom neuroleptic malign și în strânsă relație temporală 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 la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

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

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

## **4.9 Supradozaj**

Valoarea mediană a dozei letale estimate de clorhidrat de donepezil, după administrarea unei doze orale unice la șoareci și șobolani, este de 45 mg/kg, respectiv 32 mg/kg, adică de aproximativ 225 și 160 de ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, de 10 mg pe zi. La animale s-au observat simptome de stimulare colinergică legate de doză, care includ reducerea mișcărilor spontane, poziție de decubit ventral, mers nesigur, lăcrimare, convulsii clonice, deprimare respiratorie, salivare, mioză, fasciculații și scăderea temperaturii corporale.

Supradozajul cu inhibitori de colinesterază poate determina crize colinergice, caracterizate prin greață severă, vărsături, hipersalivare, transpirație, bradicardie, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie, colaps și convulsii. Poate să apară accentuarea slăbiciunii musculare, care poate determina deces dacă sunt implicați mușchii respiratori.

Similar oricărui caz de supradozaj trebuie utilizate măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale.

Anticolinergicele terțiare, cum este atropina, pot fi utilizate ca antidot în caz de supradozaj cu donepezil.

Se recomandă administrarea intravenoasă treptată de sulfat de atropină până la apariția efectului dorit: se administrează i.v. o doză inițială de 1,0 până la 2,0 mg, dozele ulterioare fiind ajustate în funcție de răspunsul clinic. Au fost raportate răspunsuri atipice în ceea ce privește tensiunea arterială și frecvența cardiacă, în cazul administrării concomitente a altor colinomimetice cu anticolinergice cuaternare, cum este 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, colinesteraza predominantă la nivel cerebral. *In vitro*, clorhidratul de donepezil are o activitate inhibitorie asupra

acetilcolinesterazei de 1000 ori mai mare decât a butirilcolinesterazei, o enzimă care este prezentă mai ales în afara sistemului nervos central.

### Demență Alzheimer

La pacienții cu demență Alzheimer incluși în studii clinice, administrarea unor doze unice zilnice de 5 mg sau 10 mg clorhidrat de donepezil a determinat, după atingerea stării de echilibru, o inhibare a activității acetilcolinesterazei (măsurată la nivelul membranelor eritrocitare) de 63,6%, respectiv 77,3%, valori măsurate după administrare. S-a demonstrat că inhibarea acetilcolinesterazei (AChE) de la nivelul hematiilor de către clorhidratul de donepezil 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 progresia patologiei neurologice preexistente. Astfel, nu poate fi considerat că donepezilul are vreun efect asupra progresiei bolii.

Eficacitatea tratamentului cu clorhidrat de donepezil a fost investigată în cadrul a patru studii clinice controlate placebo, 2 studii cu durata de 6 luni și 2 studii cu durata de un an.

În cadrul studiilor clinice cu durata de 6 luni, s-a efectuat o analiză la sfârșitul tratamentului cu clorhidrat de donepezil, utilizând o combinație a 3 criterii de eficacitate: ADAS-cog (aprecierea performanței cognitive), interviul medicului curant bazat pe informațiile primite de la persoana care îngrijește bolnavul (aprecierea funcției globale) și subscala activităților cotidiene din cadrul scalei de evaluare a simptomelor de demență (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 scorului 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 simptomelor de demență.

	% Răspuns	
	Populația în intenție de tratament n=365	Populația evaluabilă n=352
Grup la care s-a administrat placebo	10%	10%
Grup la care s-a administrat doza de clorhidrat de donepezil 5 mg	18%*	18%*
Grup la care s-a administrat doza de clorhidrat de donepezil 10 mg	21%*	22%**

\* p<0,05

\*\* p<0,01

Clorhidratul de donepezil 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

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la 3 până la 4 ore după administrarea orală. Concentrațiile plasmatice și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp cresc proporțional cu doza. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 70 de ore, astfel încât administrarea repetată a dozelor unice zilnice determină atingerea treptată a stării de echilibru. Concentrația plasmatică



la starea de echilibru aproximativă este atinsă în decurs de 3 săptămâni de la inițierea tratamentului. După atingerea stării de echilibru, concentrația plasmatică de clorhidrat de donepezil și activitatea sa farmacodinamică prezintă o variabilitate mică pe parcursul zilei.

Alimentele nu influențează absorbția clorhidratului de donepezil.

### Distribuție

La om, clorhidratul de donepezil se leagă în proporție de aproximativ 95% de proteinele plasmatică. Legarea de proteinele plasmatică a metabolitului activ 6-O-demetil-donepezil nu este cunoscută. Distribuția clorhidratului de donepezil în diferite țesuturi ale organismului nu a fost studiată corespunzător. Cu toate acestea, în cadrul unui studiu efectuat la bărbați voluntari sănătoși, la 240 de ore după administrarea unei doze unice de 5 mg clorhidrat de donepezil marcat cu  $^{14}\text{C}$ , aproximativ 28% din substanța marcată nu a fost recuperată. Aceasta sugerează faptul că, clorhidratul de donepezil și/sau metabolii săi persistă în organism mai mult de 10 zile.

### Metabolizare/Eliminare

Clorhidratul de donepezil este excretat în urină sub formă nemodificată, dar este și metabolizat de sistemul citocromului P 450 în mai mulți metaboliti, dintre care nu toți au fost identificați. După administrarea unei doze unice de 5 mg clorhidrat de donepezil marcat cu  $^{14}\text{C}$ , radioactivitatea plasmatică, exprimată ca procent din doza administrată a fost prezentă, în principal, sub formă de clorhidrat de donepezil nemodificat (30%), 6-O-demetil-donepezil (11% - singurul metabolit care prezintă activitate similară cu clorhidratul de donepezil), donepezil-cis-N-oxid (9%), 5-O-demetil-donepezil (7%) și glucuronoconjugatul 5-O-demetil-donepezil (3%). Aproximativ 57% din substanța totală administrată marcată radioactiv a fost recuperată în urină (17% sub formă de donepezil nemodificat) și 14,5% a fost regăsită în materiile fecale, sugerând metabolizarea și excreția urinară ca fiind principalele căi de eliminare. Nu există dovezi care să sugereze existența unui circuit entero-hepatic a clorhidratului de donepezil și/sau a vreunui din metabolii săi.

Concentrațiile plasmatică de donepezil scad cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 70 de ore.

Sexul, rasa și fumatul nu au o influență semnificativă clinic asupra concentrației plasmatică a clorhidratului de donepezil. Farmacocinetica clorhidratului de donepezil nu a fost studiată în mod specific la subiecți vârstnici sănătoși sau la pacienți cu demență vasculară sau demență Alzheimer. Cu toate acestea, concentrațiile plasmatică medii la acești pacienți sunt asemănătoare cu cele măsurate la voluntarii sănătoși tineri.

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată au prezentat o creștere a concentrațiilor plasmatică ale clorhidratului 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 animale a demonstrat că această substanță are doar în mică măsură și alte efecte, în plus față de efectele farmacologice de stimulare colinergică (vezi pct. 4.9). Clorhidratul de donepezil nu prezintă efecte mutagene în cadrul testelor de mutagenitate efectuate pe celule bacteriene și de mamifere. Au fost observate *in vitro* unele efecte clastogene, la concentrații plasmatică care determină toxicitate celulară care au atins valori de 3000 de ori mai mari decât concentrațiile plasmatică la starea de echilibru. Nu au fost observate efecte clastogene sau alte tipuri de efecte genotoxice în cadrul testului micronucleilor efectuat *in vivo* la șoarece. Nu au fost obținute dovezi privind potențialul carcinogen în cadrul studiilor de carcinogenitate de lungă durată efectuate la șoareci sau șobolani.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Celuloză microcristalină  
Hidroxipropilceluloză  
Stearat de magneziu  
Croscarmeloză sodică  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

#### *Film*

##### *Dospelin 5 mg comprimate filmate*

Celuloză microcristalină  
Hipromeloză  
Macrogol 40 stearat tip I  
Dioxid de titan (E 171)

##### *Dospelin 10 mg comprimate filmate*

Celuloză microcristalină  
Hipromeloză  
Macrogol 40 stearat tip I  
Dioxid de titan (E 171)  
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**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate sunt ambalate în blistere din PVC/Aluminiu cu 28, 30, 50, 56, 60, 98 sau 100 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**

Medochemie Ltd.,  
1-10 Constantinoupoleos Str.,  
3011 Limassol,  
Cipru

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

7425/2015/01-07

7426/2015/01-07

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

Reînnoirea autorizației: Februarie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2023