

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Donecept 5 mg comprimate filmate  
Donecept 10 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de donepezil monohidrat echivalent la 5 mg sau 10 mg de clorhidrat de donepezil.

Excipienți cu efect cunoscut:

Comprimatul filmat de Donecept 5 mg conține lactoză 92,5 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Comprimatul filmat de Donecept 10 mg conține lactoză 185 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților vezi punctul 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Donecept 5 mg: comprimatul filmat este rotund și biconvex, de culoare albă, imprimat cu „DZ5” pe o față.

Donecept 10 mg: comprimatul filmat este rotund și biconvex, de culoare galben pal, imprimat cu „DZ10” pe o față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Donecept 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 5 mg pe zi (administrată în priză 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 la o lună de la începerea tratamentului cu 5 mg pe zi, doza de Donecept poate fi crescută la 10 mg pe zi (administrată în priză unică). Doza zilnică maximă recomandată este 10 mg. Dozele mai mari de 10 mg pe zi nu au fost studiate în studiile clinice.

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 donepezil trebuie început numai dacă există o persoană însoțitoare 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 se observă reducerea gradată a efectelor benefice ale donepezil.

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

#### *Insuficiență renală sau hepatică*

La pacienții cu insuficiență renală poate fi aplicată o schemă de tratament similară, deoarece clearance-ul clorhidratului de donepezil nu este modificat de această condiție.

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

#### **Copii și adolescenți**

Donecept nu este recomandat pentru administrare la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

#### Modul de administrare

Donecept se administrează 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 Donecept dimineața.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la derivați piperidinici sau la oricare dintre excipienții listați la pct. 6.1.

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

Nu a fost investigată utilizarea donepezil la pacienții cu forme severe de demență Alzheimer, alte tipuri de demență sau alte tipuri de tulburări de memorie (de exemplu declinul cognitiv corelat cu vârsta).

#### *Anestezie*

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

#### *Tulburări cardiovasculare*

Pe baza acțiunii lor farmacologice, inhibitorii de colinesterază pot prezenta efecte vagotonice asupra frecvenței cardiace (de exemplu bradicardie). Posibilitatea de apariție a acestui efect poate prezenta importanță mai ales la pacienții cu sindrom de sinus bolnav sau alte tulburări de conducere cardiacă supraventriculară, cum sunt blocul sinoatrial sau blocul atrioventricular.

Au fost raportate sincope și convulsii. La investigarea 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 personale sau heredocolaterale 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).

### *Tulburări gastro-intestinale*

Pacienții cu risc crescut de a dezvolta ulcer, de exemplu 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 donepezil nu indică vreo creștere, comparativ cu placebo, a incidenței afecțiunilor peptice ulceroase și a hemoragiilor gastro-intestinale.

### *Tulburări uro-genitale*

Deși nu s-a observat în studiile clinice efectuate cu donepezil, colinomimeticele pot determina obstrucție urinară.

### *Tulburări neurologice*

Convulsii: este posibil ca medicamentele 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)*

Foarte rar a fost raportată apariția SNM, o condiție cu potențial de punere a vieții în pericol, caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate nervoasă vegetativă, conștiență alterată și concentrații plasmatiche crescute ale creatin-fosfochinazei, în asociere cu administrarea de donepezil, în particular la pacienții care utilizau concomitent antipsihotice. Simptomele suplimentare pot include mioglobinuria (rabdomioliza) și insuficiența renală acută. Dacă un pacient dezvoltă semnele și simptome care indică SNM sau prezintă temperaturi mari, inexplicabile, fără manifestări clinice de SNM, tratamentul trebuie întrerupt.

### *Tulburări pulmonare*

Din cauza acțiunii colinomimetice, inhibitorii de colinesterază trebuie prescriși cu prudență la pacienții cu antecedente de astm bronșic sau 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 disponibile privind pacienții cu insuficiență hepatică severă.

### ***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 determinată exclusiv de 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, de 5/206 (2,4%) pentru clorhidrat de donepezil 10 mg și de 7/199 (3,5%) pentru placebo. În cel de-al doilea studiu, ratele de mortalitate au fost de 4/208 (1,9%) pentru clorhidrat de donepezil 5 mg, de 3/215 (1,4%) pentru clorhidrat de donepezil 10 mg, și de 1/193 (0,5%) pentru placebo. În cel de-al treilea studiu ratele de mortalitate au fost de 11/648 (1,7%) pentru clorhidrat de donepezil 5 mg și de 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 vârstnici 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.

Excipienți

#### *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 și digoxinei. Metabolizarea clorhidratului de donepezil nu este influențată de administrarea concomitentă de digoxină sau cimetidină. Studiile *in vitro* au arătat că izoenzimele 3A4 ale citocromului P450 și, într-o mai mică măsură, izoenzimele 2D6 sunt implicate în metabolizarea donepezilului. Studiile de interacțiuni medicamentoase efectuate *in vitro* au demonstrat că, ketoconazolul și chinidina, inhibitori ai CYP3A4, respectiv CYP2D6 inhibă metabolizarea donepezilului. Prin urmare, aceștia și alți inhibitori ai CYP3A4, cum sunt itraconazolul și eritromicina și inhibitori ai CYP2D6, cum este fluoxetina, pot inhiba metabolizarea donepezilului. Într-un studiu realizat 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 scădea valorile concentrațiilor plasmatiche de donepezil. Deoarece nu se cunoaște amploarea efectului inductor sau inhibitor, astfel de administrări concomitente trebuie utilizate cu prudență. Clorhidratul de donepezil este posibil să interacționeze 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 torsadă a vârfulilor în cazul administrării de donepezil. Se recomandă precauție atunci când donepezil se utilizează concomitent cu alte medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QTc și poate fi necesară monitorizarea clinică (ECG). Printre exemple se numără:

Antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină)

Antiaritmice din clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol)

Anumite antidepresive (de exemplu citalopram, escitalopram, amitriptilină)

Alte antipsihotice (de exemplu derivați de fenotiazină, sertindol, pimozidă, ziprasidonă)

Anumite antibiotice (de exemplu claritromicină, eritromicină, levofloxacină, moxifloxacină)

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcină

Nu există date adecvate privind utilizarea donepezilului la femeile gravide. Studiile la animale nu au demonstrat efecte teratogene, dar au indicat toxicitate pre- și post-natală (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Donecept nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

#### Alăptare

Donepezil este excretat în laptele femelelor de șobolan. Nu se cunoaște dacă clorhidratul de donepezil se excretează în laptele matern și nu există studii efectuate 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, donepezil poate induce fatigabilitate, amețeli și crampe musculare, în special la începutul tratamentului sau la creșterea dozei. Medicul curant trebuie să evalueze periodic capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje complexe a pacienților tratați cu donepezil.

#### 4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente evenimente adverse sunt diareea, crampele musculare, fartiabilitatea, greața, vărsăturile și insomnia.

Reacțiile adverse raportate mai mult decât cazurile 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 (nu poate fi estimată din datele disponibile).

<i>Aparate, sisteme și organe</i>	<i>Foarte frecvente</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Foarte rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
<i>Infecții și infestări</i>		Răceală				
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		Anorexie				
<i>Tulburări psihice</i>		Halucinații <sup>2</sup> Agitație <sup>2</sup> Comportament agresiv <sup>2</sup> Vise anormale și coșmaruri <sup>2</sup>				Libido crescut, Hipersexualitate
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Sincopă <sup>1</sup> Amețeli Insomnie	Convulsii <sup>1</sup>	Simptome extrapiramidale	Sindrom neuroleptic malign	Pleurotonus (sindromul Pisa)
<i>Tulburări cardiace</i>			Bradicardie	Bloc sino-atrial Bloc atrio-ventricular		Tahicardie ventriculară polimorfă, inclusiv torsada vârfurilor; Interval QT prelungit pe electrocardiogramă
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Diaree Greață	Vărsături Durere abdominală	Hemoragii gastro-intestinale Ulcer gastric și duodenal Hipersecreție salivară			
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				Disfuncții hepatice, inclusiv hepatită <sup>3</sup>		
<i>Afecțiuni cutanate și ale</i>		Erupție cutanată tranzitorie				

<i>Țesutului subcutanat</i>		Prurit				
<i>Afecțiuni musculo-skeletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Crampe musculare			Rabdomioliză <sup>4</sup>	
<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>			Creșteri minore ale concentrației plasmatică de creatinkinază musculară			
<i>Leziuni, intoxicații</i>		Accidente inclusiv căderi accidentale				

<sup>1</sup>În cazul pacienților investigați pentru sincopă sau convulsii, trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a blocului cardiac sau a pauzelor sinusale prelungite (vezi pct. 4.4)

<sup>2</sup>Cazurile raportate de halucinații, vise anormale și coșmaruri, agitație și comportament agresiv s-au remis odată cu reducerea dozei sau la întreruperea tratamentului.

<sup>3</sup>În cazul apariției unei disfuncții hepatice inexplicabile, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Donecept.

<sup>4</sup>Rabdomioliza a fost raportată independent de sindromul neuroleptic malign și în asociere temporală strânsă cu inițierea tratamentului sau cu creșterea dozei de donepezil.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

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

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

#### **4.9 Supradozaj**

Doza letală mediană estimată de clorhidrat de donepezil după administrarea unei doze orale unice la șoareci și șobolani este 45 mg/kg, respectiv 32 mg/kg sau 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, hipersalivație, mioză, fasciculații și scăderea temperaturii corporale.

Supradozajul cu inhibitori de colinesterază poate determina crize colinergice caracterizate prin greață severă, vărsături, salivație, transpirație, bradicardie, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie, colaps și convulsii. Există posibilitatea scăderii marcate a tonusului muscular care poate avea ca rezultat decesul dacă sunt implicați mușchii respiratori.

Ca în orice 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 mg 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 din creier. *In vitro*, clorhidratul de donepezil este un inhibitor al acestei enzime de peste 1000 de ori mai puternic decât al butirilcolinesterazei, o enzimă prezentă în principal în afara sistemului nervos central.

#### Demența Alzheimer

La pacienții cu demență Alzheimer incluși în studii clinice, administrarea de doze unice zilnice de 5 mg sau 10 mg donepezil a produs la starea de echilibru o inhibare a activității acetilcolinesterazei (măsurată la nivelul membranelor eritrocitare) de 63,6%, respectiv 77,3%, în cazul măsurării post-administrare. S-a demonstrat că inhibarea acetilcolinesterazei (AChE) din hematii de către clorhidratul de donepezil se corelează cu modificările ADAS-cog, o scală sensibilă care evaluează anumite aspecte ale funcției cognitive. Potențialul clorhidratului de donepezil de a modifica progresia neuropatologiei subiacente nu a fost studiat. Astfel, nu poate fi considerat că donepezilul are vreun efect asupra progresiei bolii.

Eficacitatea tratamentului demenței Alzheimer 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 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 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 la care s-a administrat placebo	10%	10%
Grup la care s-a administrat doza de donepezil 5 mg	18%*	18%*

Grup la care s-a administrat doza de donepezil 10 mg	21%*	22%**
--	------	-------

\* p<0,05

\*\* p<0,01

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 se ating 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 unei stări de echilibru. Concentrația plasmatică la starea de echilibru aproximativă este atinsă în decurs de 3 săptămâni de la inițierea terapiei. După atingerea stării de echilibru, concentrația plasmatică de clorhidrat de donepezil și activitatea sa farmacodinamică prezintă o variabilitate mică pe parcursul unei zile. Alimentele nu influențează absorbția clorhidratului de donepezil.

### Distribuție

Clorhidratul de donepezil se leagă în proporție de aproximativ 95% de proteinele plasmatice umane. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului activ 6-O-demetildonepezil nu este cunoscută. Distribuția clorhidratului de donepezil în diferite țesuturi ale organismului nu a fost studiată corespunzător. Cu toate acestea, într-un studiu efectuat la bărbați voluntari sănătoși, la 240 de ore după administrarea unei doze unice de 5 mg clorhidrat de donepezil marcat cu <sup>14</sup>C, aproximativ 28% din cantitatea marcată nu a fost regăsită. 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, precum și metabolizat de sistemul citocromului P450 în mai mulți metaboliti, dintre care nu toți au fost identificați. După administrarea unei doze unice de 5 mg clorhidrat de donepezil marcat cu <sup>14</sup>C, radioactivitatea plasmatică, exprimată ca procent din doza administrată a fost prezentă în principal sub formă de clorhidrat de donepezil nemodificat (30%), 6-O-demetildonepezil (11% - singurul metabolit care prezintă activitate similară cu clorhidratul de donepezil), donepezil-cis-N-oxid (9%), 5-O-demetildonepezil (7%) și glucuronoconjugatul 5-O-demetildonepezil (3%). Aproximativ 57% din radioactivitatea totală administrată a fost regăsită în urină (17% ca 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 enterohepatic al clorhidratului de donepezil și/sau a vreunui din metabolii săi.

Concentrația plasmatică de donepezil scade exponențial, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 70 de ore.

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

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată au prezentat concentrații plasmatice crescute de donepezil la starea de echilibru; valori medii ale ASC mai mari cu 48 % și valori medii ale C<sub>max</sub> mai mari cu 39% (vezi pct. 4.2).

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Investigarea extensivă la animalele de laborator a demonstrat că această substanță prezintă puține efecte în plus 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 plasmatice mai mari decât cele care induc 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 a determinat malformații congenitale la șobolani și iepuri, dar în cazul administrării la femele gestante de șobolan, în doze de 50 de ori mai mari decât doza recomandată la om, a avut o influență ușoară asupra numărului puilor născuți morți și a viabilității puilor născuți prematur (vezi pct. 4.6).

## **6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu:*

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

#### *Film:*

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Oxid galben de fer (E 172) (numai pentru comprimatele de 10 mg)

### **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**

Blister din PVC/Aluminiu

Flacon (polietilenă) prevăzut cu sistem de închidere (polietilenă).

#### *Mărimea ambalajului:*

Blister: 7, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 98, 100 sau 120 comprimate filmate.

Flacon: 28, 30, 100 și 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**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Țările de Jos

**8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7004/2014/01-15

7005/2014/01-15

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

Reînnoirea autorizației – Octombrie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2024