1. IME ZDRAVILA

Yasnal 5 mg orodisperzibilne tablete
Yasnal 10 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Yasnal 5 mg
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 5,22 mg donepezilijevega klorida monohidrata, kar ustreza 5 mg donepezilijevega klorida oziroma 4,56 mg donepezila.

Yasnal 10 mg
Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 10,43 mg donepezilijevega klorida monohidrata, kar ustreza 10 mg donepezilijevega klorida oziroma 9,12 mg donepezila.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

	aspartam (E951)	glukoza (dekstroza)	saharoza
Yasnal 5 mg	0,75 mg	0,30 mg	0,25 mg
Yasnal 10 mg	1,50 mg	0,60 mg	0,50 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

5 mg tablete so bele, okrogle orodisperzibilne tablete s posnetimi robovi, s premerom približno 5,5 mm.
10 mg tablete so bele, okrogle orodisperzibilne tablete s posnetimi robovi, s premerom približno 7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Yasnal je namenjeno zdravljenju simptomov demence pri osebah z blago do zmerno hudo Alzheimerjevo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in starejši
Začetni odmerek je 5 mg donepezila na dan (v enkratnem odmerku). Odmerek 5 mg na dan naj se jemlje vsaj en mesec, da se v tem času doseže ravnovesje plazemske koncentracije donepezilijevega klorida in oceni učinek zdravljenja. Po kliničnem ovrednotenju uspešnosti enomesečnega zdravljenja s 5 mg na dan se lahko odmerek zdravila Yasnal poveča na 10 mg na dan (v enkratnem odmerku), ki je hkrati največji priporočeni dnevni odmerek. Odmerki, večji od 10 mg na dan, v kliničnih preskušanjih niso bili raziskani.

Zdravljenje mora uvesti in spremljati zdravnik z izkušnjami v diagnosticiranju in zdravljenju demence

Alzheimerjevega tipa. Diagnosticiranje bolezni mora potekati po veljavnih smernicah (npr. DSM IV, ICD 10). Zdravljenje se lahko uvede le, če je na voljo oseba, ki bo redno nadzorovala bolnikovo jemanje tablet. Zdravljenje traja dokler za bolnika še obstaja terapevtska korist, zato je učinkovitost zdravljenja treba redno preverjati. Zdravljenje naj se prekine, ko dokazov o terapevtski učinkovitosti ni več. Individualnega odziva na donepezil ni mogoče predvideti.

Po prenehanju zdravljenja pozitivni učinki zdravila Yasnal postopno izginejo.

Ledvična ali jetrna okvara
Pri bolnikih z ledvično okvaro je odmerjanje enako, saj ta ne vpliva na očistek donepezilijevega klorida.

Pri blagi do zmerni jetrni okvari je, zaradi možnega povečanja izpostavljenosti (glejte poglavje 5.2), potrebno odmerek povečevati v skladu z individualnim prenašanjem. Podatkov o bolnikih s hudo jetrno okvaro ni.

Pediatrična populacija
Zdravilo Yasnal ni primerno uporabljati pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Način uporabe
Zdravilo Yasnal mora bolnik zaužiti peroralno, zvečer, tik pred spanjem.

V primeru motenj spanja, vključno z nenormalnimi sanjami, nočnimi morami ali nespečnostjo (glejte poglavje 4.8), pride v poštev jemanje zdravila Yasnal zjutraj.

Bolnik naj tableto položi na jezik in pusti, da v stiku s slino razpade, preden jo pogoltne z vodo ali brez nje – kar mu bolj odgovarja.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, derivate piperidina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporabe donepezila pri bolnikih s hudo demenco Alzheimerjevega tipa, ostalimi tipi demence oziroma drugimi vrstami motenj spomina (npr. s starostjo pogojeno zmanjšanje kognitivne funkcije) niso proučevali.

Anestezija
Donepezil je zaviralec holinesteraze in lahko med splošno anestezijo poveča mišično relaksacijo sukcinilholinskega tipa.

Srčno-žilna obolenja
Zaradi farmakološkega delovanja imajo zaviralci holinesteraze vagotoničen učinek na srčno frekvenco (npr. bradikardija). Možnost tega učinka je lahko še posebej pomembna pri bolnikih z boleznijo sinusnega vozla ali z drugimi supraventrikularnimi motnjami prevajanja (kot sta sinoatrijski ali atrioventrikularni blok).

Poročali so tudi o sinkopi in konvulzijah. Pri diagnostični obravnavi takšnih bolnikov je treba upoštevati možnost srčnega bloka ali dolgih sinusnih pavz.

V obdobju trženja so poročali o podaljšanju intervala QTc in torsade de pointes (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Previdnost je potrebna pri bolnikih z obstoječim podaljšanjem intervala QTc ali z družinsko

anamnezo podaljšanega intervala QTc, pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na interval QTc, ali pri bolnikih z boleznijo srca (npr. dekompenziranim srčnim popuščanjem, nedavnim miokardnim infarktom, bradiaritmijo) ali motnjami elektrolitov (hipokaliemijo, hipomagneziemijo). Morda bo potrebno klinično spremljanje (EKG).

Obolenja prebavil
Pri bolnikih s povečano stopnjo tveganja za nastanek razjed (bolniki z razjedami v anamnezi oziroma tisti, ki sočasno jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR)) pozorno spremljamo simptome, čeprav klinične raziskave z donepezilijevim kloridom niso pokazale povečanega pojava peptičnih razjed oziroma krvavitev iz prebavil.

Spolni organi in sečila
Čeprav v kliničnih preskušanjih o tem niso poročali, lahko donepezil kot parasimpatikomimetik pri praznjenju mehurja povzroči motnje v odtekanju seča.

Nevrološka obolenja
Konvulzije: Domnevajo, da parasimpatikomimetiki lahko povzročajo generalizirane konvulzije, čeprav so te lahko znak Alzheimerjeve bolezni.

Parasimpatikomimetiki lahko poslabšajo ali izzovejo ekstrapiramidne simptome.

Nevroleptični maligni sindrom (NMS): V povezavi z jemanjem donepezila so, še zlasti pri bolnikih, ki so sočasno prejemali tudi antipsihotike, zelo redko poročali o pojavu NMS, potencialno smrtno nevarnem stanju, za katerega so značilni zvišana telesna temperatura, mišična okorelost, avtonomna nestabilnost, spremenjeno stanje zavesti in povečana vrednost serumske kreatinske fosfokinaze. Dodatna znaka sta lahko še mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna ledvična odpoved. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na NMS, ali če ima nerazložljivo visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih manifestacij NMS, je treba zdravljenje prekiniti.

Obolenja dihal
Zaradi parasimpatikomimetičnega delovanja je posebna previdnost potrebna pri predpisovanju zdravila bolnikom z astmo oziroma obstruktivno pljučno boleznijo v anamnezi.

Izogibati se je treba predpisovanju zdravila Yasnal skupaj z drugimi zaviralci acetilholinesteraze ter agonisti oziroma antagonisti holinergičnega sistema.

Huda jetrna okvara
Podatkov za bolnike s hudo jetrno okvaro ni.

<u>Umrljivost v kliničnih preskušanjih vaskularne demence</u>
Izvedli so tri šestmesečna klinična preskušanja, v katerih so proučevali posameznike, ki so ustrezali kriterijem NINDS-AIREN za verjetno ali možno vaskularno demenco (VaD). Kriteriji NINDS-AIREN so načrtovani za prepoznavanje bolnikov z demenco, ki se kaže kot posledica izključno vaskularnih vzrokov, z izključitvijo bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo. V prvi študiji je bila stopnja umrljivosti pri jemanju 5 mg donepezilijevega klorida 2/198 (1,0 %), pri jemanju 10 mg donepezilijevega klorida 5/206 (2,4 %) in pri placebu 7/199 (3,5 %). V drugi študiji je bila stopnja umrljivosti pri jemanju 5 mg donepezilijevega klorida 4/208 (1,9 %), pri jemanju 10 mg donepezilijevega klorida 3/215 (1,4 %) in pri placebu 1/193 (0,5 %). V tretji študiji je bila stopnja umrljivosti pri jemanju 5 mg donepezilijevega klorida 11/648 (1,7 %) in pri placebu 0/326 (0 %). Stopnja umrljivosti v vseh treh raziskavah VaD je bila numerično višja v skupini, ki je jemala donepezilijev klorid (1,7 %), kot v placebo skupini (1,1 %), vendar razlika ni bila statistično pomembna. Kot kaže, je bila pri bolnikih, ki so jemali donepezilijev klorid ali placebo, večina smrti posledica različnih vaskularno pogojenih stanj, kar je tudi pričakovati pri starejši populaciji s spremljajočo vaskularno boleznijo. Analiza vseh resnih vaskularnih dogodkov z usodnim in

neusodnim izidom ni pokazala nobenih razlik v stopnji pojavnosti med skupino, ki je jemala donepezilijev klorid, in placebo skupino.

Pri združenih raziskavah Alzheimerjeve bolezni (n = 4146) in pri združitvi teh raziskav z drugimi raziskavami demence, vključno z raziskavami VaD (skupno n = 6888), je bila stopnja umrljivosti v placebo raziskavah višja od stopnje umrljivosti v skupinah, zdravljenih z donepezilijevim kloridom.

Zdravilo Yasnal vsebuje:
- *aspartam (E951)*
  Aspartam je vir fenilalanina. Lahko škoduje bolnikom s fenilketonurijo, redko genetsko boleznijo pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.
- *glukozo(dekstrozo)*
  Bolniki z redko malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.
- *saharozo*
  Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Donepezilijev klorid in/ali njegovi presnovki pri ljudeh ne zavirajo presnove teofilina, varfarina, cimetidina ali digoksina. Sočasno jemanje cimetidina ali digoksina ne vpliva na presnovo donepezilijevega klorida. Študije *in vitro* so pokazale, da pri presnovi donepezila sodelujeta izoencima citokroma P_{450}, to sta izoencim 3A4 in v manjši meri izoencim 2D6. V *in vitro* študijah medsebojnega delovanja zdravil so ugotavljali, da ketokonazol in kinidin, zaviralca CYP3A4 in 2D6, zavirata presnovo donepezila. Zato bi ti dve zdravili kot tudi drugi zaviralci CYP3A4, kot sta itrakonazol in eritromicin, ter zaviralci CYP2D6, npr. fluoksetin, lahko zavirali presnovo donepezila. V študiji na zdravih prostovoljcih je ketokonazol za okoli 30 % povečal povprečno koncentracijo donepezila. Induktorji encimov (rifampicin, fenitoin, karbamazepin in alkohol) pa lahko zmanjšajo koncentracijo donepezila v krvi. Ker velikost indukcije oziroma inhibicije še ni natančno določena, je pri sočasnem jemanju omenjenih zdravil potrebna pozornost. Donepezilijev klorid lahko vpliva na delovanje antiholinergičnih zdravil. Ob hkratnem zdravljenju deluje sinergično na učinek sukcinilholina, drugih zaviralcev živčno-mišičnega prenosa, holinergičnih agonistov ali zaviralcev beta, ki vplivajo na srčno prevajanje.

Za donepezil so poročali o primerih podaljšanja intervala QTc in torsade de pointes. Pri uporabi donepezila v kombinaciji z drugimi zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc, je potrebna previdnost, morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG). Primeri zajemajo:
- antiaritmike razreda IA (npr. kinidin),
- antiaritmike razreda III (npr. amjodaron, sotalol),
- nekatere antidepresive (npr. citalopram, escitalopram, amitriptilin),
- druge antipsihotike (npr. derivati fenotiazina, sertindol, pimozid, ziprasidon),
- nekatere antibiotike (npr. klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Ustreznih podatkov o uporabi donepezila pri nosečnicah ni.

Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka, pokazale pa so perinatalno in postnatalno toksičnost (glejte poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti). O potencialnem tveganju za človeka ni podatkov.

Zdravilo Yasnal naj se ne uporablja med nosečnostjo, razen kadar je to nujno potrebno.

Dojenje
Donepezil se pri podganah izloča v mleko. Ni znano, ali se donepezilijev klorid pri človeku izloča v materino mleko, saj študij pri doječih ženskah ni bilo. Ženske, ki se zdravijo z donepezilom, zato ne smejo dojiti.

Plodnost
V študijah na živalih niso opazili učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3), vendar pa podatki o učinkih na plodnost pri ljudeh niso zadostni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Donepezil ima majhen do zmeren vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

Demenca lahko oslabi sposobnost za vožnjo ali poslabša zmožnost upravljanja strojev. Poleg tega lahko donepezil povzroči utrujenost, omotico in mišične krče predvsem na začetku zdravljenja oziroma ob povečanju odmerka zdravila. Bolnikovo sposobnost za upravljanje vozil ali strojev mora rutinsko oceniti lečeči zdravnik.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki so driska, mišični krči, utrujenost, slabost, bruhanje in nespečnost.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:
- zelo pogosti (≥ 1/10),
- pogosti (≥ 1/100 do < 1/10),
- občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100),
- redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000),
- zelo redki (< 1/10.000),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	**Zelo pogosti**	**Pogosti**	**Občasni**	**Redki**	**Zelo redki**	**Neznana pogostnost**
Infekcijske in parazitske bolezni		prehlad				
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija				
Psihiatrične motnje		halucinacije,** agitiranost,** agresivno vedenje,** nenormalne sanje in nočne more**				zvečanje libida, hiper-seksualnost
Bolezni živčevja		sinkopa,* omotica, nespečnost	epileptični napad*	ekstrapiramidni simptomi	nevroleptični maligni sindrom	plevroto-tonus (sindrom

Organski sistem	**Zelo pogosti**	**Pogosti**	**Občasni**	**Redki**	**Zelo redki**	**Neznana pogostnost**
						Pisa)
Srčne bolezni			bradikardija	sinoatrijski blok, atrioventrikularni blok		polimorfna ventrikularna tahikardija, vključno s torsade de pointes; podaljšan interval QT na elektrokardiogramu
Bolezni prebavil	driska, slabost	bruhanje, trebušne motnje	gastrointestinalna krvavitev, razjede na želodcu in dvanajstniku, hipersekrecija sline			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				disfunkcija jeter, vključno s hepatitisom ***		
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, srbenje				
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči			rabdomioliza****	
Bolezni sečil		urinska inkontinenca				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	glavobol	utrujenost, bolečina				
Preiskave			majhno povečanje koncentracije mišične kreatinaze v serumu			
Poškodbe in zastrupitve		nezgode, vključno s				

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
in zapleti pri posegih		padci				

* Pri diagnostični obravnavi bolnikov zaradi sinkope ali konvulzij moramo upoštevati možnost srčnega bloka oziroma dolgih sinusnih pavz (glejte poglavje 4.4).
** Halucinacije, nenormalne sanje in nočne more, agitiranost in agresivno vedenje izginejo po zmanjšanju odmerka ali po prekinitvi zdravljenja.
*** Pri nepojasnjeni jetrni disfunkciji je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja z donepezilom.
****Poročali so o pojavu rabdomiolize neodvisno od nevroleptičnega malignega sindroma ter v tesni časovni povezavi z začetkom zdravljenja ali s povečanjem odmerka donepezila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi
Pri miših in podganah je predvideni srednji letalni odmerek donepezilijevega klorida po enkratnem peroralnem odmerku 45 mg/kg oziroma 32 mg/kg ali približno 225-krat oziroma 160-krat največji priporočeni dnevni odmerek (10 mg) pri človeku. Pri živalih so opazili od odmerka odvisne znake holinergične stimulacije, med njimi zmanjšano spontano gibanje, ležanje na trebuhu, opotekajočo hojo, solzenje, klonične konvulzije, dihalno depresijo, slinjenje, miozo, fascikulacijo in nižjo temperaturo telesne površine.

Preveliko odmerjanje z zaviralci holinesteraze lahko povzroči holinergično krizo, ki se kaže s hudo slabostjo, bruhanjem, slinjenjem, znojenjem, bradikardijo, hipotenzijo, dihalno depresijo, kolapsom in konvulzijami. Pojavi se lahko stopnjujoča se mišična slabost, ki lahko, če so prizadete dihalne mišice, privede do smrti.

Ravnanje
Kot pri vsakem primeru prevelikega odmerjanja je treba tudi tu izpeljati splošne podporne ukrepe. Pri prevelikem odmerjanju zdravila Yasnal se kot protistrup lahko uporabljajo terciarni antiholinergiki, kot je atropin. Dokler ni želenega učinka, se priporoča titriranje intravenskega atropin sulfata: začetni odmerek je 1 mg do 2 mg intravensko, kasnejši odmerki so odvisni od bolnikovega odziva. Ob jemanju drugih holinomimetikov skupaj s kvaternarnimi antiholinergiki, kot je glikopirolat, so poročali o atipičnih odzivih krvnega tlaka in srčne frekvence. Ni znano, če se lahko donepezilijev klorid in/ali njegovi presnovki odstranijo z dializo (hemodializa, peritonealna dializa ali hemofiltracija).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje demence, antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA02.

Mehanizem delovanja
Donepezilijev klorid je specifičen, reverzibilen zaviralec encima acetilholinesteraze, prevladujoče holinesteraze v možganih. Donepezilijev klorid *in vitro* več kot 1000-krat močneje zavira encim acetilholinesterazo kot encim butirilholinesterazo, ki večinoma prevladuje zunaj osrednjega živčevja.

Klinična učinkovitost in varnost

Demenca Alzheimerjevega tipa
Pri bolnikih z demenco Alzheimerjevega tipa, ki so sodelovali v kliničnih študijah, je v stanju dinamičnega ravnovesja 5 mg oziroma 10 mg donepezila v enkratnem dnevnem odmerku za 63,6 % oziroma 77,3 % zavrlo učinek acetilholinesteraze, merjene v membrani eritrocita. Pokazalo se je, da inhibicija acetilholinesteraze (AChE) z donepezilijevim kloridom v eritrocitih zelo dobro sovpada s spremembami na kognitivni podlestvici ADAS-cog, ki je zelo kakovostno merilo kognitivnih sposobnosti. Vpliv donepezilijevega klorida na potek osnovne nevropatologije še ni raziskan, zato učinka donepezila na napredovanje bolezni ne moremo oceniti.

Učinkovitost zdravljenja demence Alzheimerjevega tipa z donepezilom so raziskovali v štirih s placebo nadzorovanih kliničnih študijah, v dveh šestmesečnih in v dveh enoletnih kliničnih preskušanjih.

V klinični študiji so po šestmesečnem zdravljenju z donepezilom analizirali njegovo učinkovitost, pri čemer so upoštevali kombinacijo treh meril učinkovitosti: ADAS-cog (merilo kognitivne sposobnosti), CIBIC+ (Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input – zdravnikov vtis o spremembah na podlagi pogovora in po opisu negovalca; merilo celostnega funkcioniranja) ter podlestvico ADL (Activities of Daily Living Subscale - merjenje nivoja dnevnih aktivnosti) na lestvici CDR (Clinical Dementia Rating Scale – lestvica za ocenjevanje sposobnosti upravljanja javnih zadev, zadev doma, konjičkov in osebne nege).

Bolnike, ki so zadostili spodaj navedenim kriterijem, so uvrstili med tiste, ki so se odzvali na zdravljenje.

Odziv = izboljšanje po ADAS-Cog za najmanj 4 točke,

brez poslabšanja CIBIC-+,

brez poslabšanja aktivnosti vsakodnevnega življenja (ADL), ki je podlestvica Klinične

lestvice za ocenjevanje demence (CDR).

	Odziv v %	
	vključeni bolniki (intent to treat population) n = 365	ocenjeni bolniki (evaluable population) n = 352
Placebo skupina	10 %	10 %
Skupina s 5 mg donepezila	18 %*	18 %*

Skupina z 10 mg donepezila	21 %*	22 %**

* $p < 0,05$
** $p < 0,01$

Z donepezilom so dosegli od odmerka odvisno statistično pomembno povečanje odstotka bolnikov, za katere so presodili, da so se odzvali na zdravljenje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Po peroralnem odmerku doseže donepezil največjo plazemsko koncentracijo po približno 3 do 4 urah. Plazemske koncentracije in površina pod krivuljo se povečujejo sorazmerno z odmerkom. Končni razpolovni čas v plazmi je približno 70 ur, tako da se z dajanjem enkratnih dnevnih odmerkov več dni zapored postopoma približujemo stanju dinamičnega ravnovesja. Približno stanje dinamičnega ravnovesja v plazmi se doseže v treh tednih po začetku zdravljenja. Po doseženem stanju dinamičnega ravnovesja se plazemske koncentracije donepezilijevega klorida in s tem povezana farmakodinamična aktivnost čez dan le malo spreminjajo.

Hrana ni vplivala na absorpcijo donepezilijevega klorida.

Porazdelitev
Pri človeku se na plazemske beljakovine veže približno 95 % donepezilijevega klorida. O vezavi aktivnega presnovka 6-O-desmetil donepezila na plazemske beljakovine ni podatkov. Porazdelitev donepezilijevega klorida v različnih telesnih tkivih še ni dokončno raziskana. V študiji masnega ravnovesja, ki so jo izvedli pri zdravih moških prostovoljcih, je 240 ur po vnosu s ^{14}C-označenega enkratnega 5-mg odmerka donepezilijevega klorida, približno 28 % le tega ostalo neizločenega, kar kaže na to, da donepezilijev klorid in/ali njegovi presnovki v organizmu lahko ostanejo več kot 10 dni.

Biotransformacija in izločanje
Donepezilijev klorid se izloča nespremenjen s sečem, poleg tega se v jetrih prek encimskega sistema citokroma P_{450} presnavlja v več presnovkov, od katerih nekaterih še niso identificirali. Po dajanju s ^{14}C-označenega enkratnega 5-mg odmerka je bila plazemska radioaktivnost, izražena v odstotkih danega odmerka, prisotna v glavnem kot nespremenjen donepezilijev klorid (30 %), 6-O-desmetil donepezil (11 % – edini presnovek, ki je podobno učinkovit kot donepezilijev klorid), donepezil-cis-N-oksid (9 %), 5-O-desmetil donepezil (7 %) ter glukuronidni konjugat 5-O-desmetil-donepezil (3 %). Približno 57 % vsega danega radioaktivnega odmerka se je izločilo s sečem (17 % kot nespremenjeni donepezil) in 14,5 % z blatom, kar nakazuje, da sta biotransformacija in izločanje v seču glavni poti odstranjevanja iz organizma. Dokazov, ki bi kazali na enterohepatično cirkulacijo donepezilijevega klorida ali kateregakoli presnovka, ni.

Plazemske koncentracije donepezilijevega klorida upadajo z razpolovnim časom, ki je približno 70 ur.

Druga posebna populacija
Spol, rasa in anamneza kajenja nimajo klinično pomembnega vpliva na plazemske koncentracije donepezilijevega klorida. Farmakokinetike donepezila formalno še niso preiskovali pri zdravih starejših osebah oziroma pri bolnikih z demenco Alzheimerjevega tipa ali bolnikih z vaskularno demenco. Vendar so bile povprečne vrednosti v plazmi bolnikov zelo blizu vrednostim mladih zdravih prostovoljcev.

Jetrna okvara
Bolniki z blago do zmerno hudo jetrno okvaro so imeli povišane koncentracije donepezila v stanju dinamičnega ravnovesja; povprečna AUC za 48 % in povprečna C_{max} za 39 % (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Obširno testiranje na poskusnih živalih je pokazalo, da ima ta spojina malo drugih učinkov, razen želenih farmakoloških učinkov, ki soupadajo z njenim holinergičnim stimulacijskim delovanjem (glejte poglavje 4.9). V mutacijskih preiskušanjih bakterijskih celic in celic sesalcev niso odkrili mutagenosti donepezila. V modelu *in vitro* pri miših so odkrili nekatere klastogene učinke pri odmerkih, ki so bili očitno toksični za celice in so za več kot 3000-krat prekoračili plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja. Klastogenih ali drugih genotoksičnih učinkov niso opazili *in vivo* pri modelu mišjega mikronukleusa. V dolgoročnih raziskavah kancerogenosti pri miših ali podganah niso ugotovili znakov onkogenega potenciala.

Donepezilijev klorid ni vplival na plodnost pri podganah in tudi ni imel teratogenih učinkov pri podganah oziroma zajcih, imel pa je rahel učinek na mrtvorojenost in zgodnje preživetje mladičev, kadar so ga dajali brejim podganam v 50-kratnem humanem odmerku (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
mikrokristalna celuloza
nizko substituirana hidroksipropilceluloza
aroma banane (maltodekstrin, glukoza, saharoza in arabski gumi)
aspartam (E951)
kalcijev silikat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC folija, PET/Al folija, ki se odlepi): 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 in 100 orodisperzibilnih tablet, v kartonski škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01687/001-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 3. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 29. 6. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 12. 2022