

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Donepezilijev klorid Lek 5 mg filmsko obložene tablete  
Donepezilijev klorid Lek 10 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

<5 mg:>Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg donepezilijevega klorida.

<10 mg:>Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg donepezilijevega klorida.

<5 mg:> Pomožne snovi z znanim učinkom:

19 mg laktoze/filmsko obloženo tableto

0,2 mg sojinega lecitina/filmsko obloženo tableto

<10 mg:> Pomožne snovi z znanim učinkom:

38 mg laktoze/filmsko obloženo tableto

0,4 mg sojinega lecitina/filmsko obloženo tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

<5 mg:> Bele, okrogle (premer 7 mm) filmsko obložene tablete.

<10 mg:> Rumene, okrogle (premer 9 mm) filmsko obložene tablete z zarezo. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Donepezil je indiciran za simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude Alzheimerjeve demence.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje:

Odrasli/Starejši:

Zdravljenje je treba začeti s 5 mg zdravila na dan (v enkratnem odmerku). Zdravilo je treba v odmerku 5 mg na dan jemati vsaj en mesec, da se v tem času lahko ovrednoti prve klinične odzive na zdravljenje in da se lahko doseže ravnotežne koncentracije donepezilijevega klorida v plazmi. Po en mesec trajajočem kliničnem vrednotenju zdravljenja s 5 mg donepezila na dan se lahko odmerek poveča na 10 mg donepezilijevega klorida na dan (v enkratnem dnevnem odmerku). Največji priporočljivi

dnevni odmerek je 10 mg. V kliničnih študijah odmerkov, večjih od 10 mg na dan, niso raziskovali.

Zdravljenje mora začeti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem Alzheimerjeve demence. Diagnoza mora biti postavljena v skladu s sprejetimi smernicami (npr. DSM IV, ICD 10). Zdravljenje z donepezilom se sme začeti le v primeru, da je na razpolago skrbnik, ki bo redno preverjal, ali bolnik zdravilo jemlje. Vzdrževalno zdravljenje se lahko nadaljuje tako dolgo, dokler za bolnika obstaja terapevtska korist. Zato je treba klinično koristnost zdravljenja z donepezilom redno ocenjevati. V primeru, da dokazov o zdravilnem učinku ni več, je treba premisliti o prenehanju zdravljenja. Posameznikovega odziva na zdravljenje ni mogoče napovedati.

Po prenehanju zdravljenja je opazno postopno izginjanje ugodnih učinkov zdravljenja z donepezilom.

#### Zmanjšano delovanje jeter in ledvic:

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je mogoče uporabljati podoben načrt odmerjanja, saj ta okvara na očistek donepezilijevega klorida ne vpliva.

Zaradi možne povečane izpostavljenosti pri blago do zmerno zmanjšanem delovanju jeter (glejte poglavje 5.2), je treba odmerke povečevati skladno s tem, kako posamezen bolnik zdravljenje prenaša. Za bolnike z močno zmanjšanim delovanjem jeter ni na razpolago nobenih podatkov.

#### Otroci in mladostniki:

Uporaba donepezila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

#### Način uporabe:

Filmsko obloženo tableto je treba vzeti peroralno, zvečer, tik pred spanjem.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Uporabe donepezila pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo demenco, z drugimi vrstami demence ali z drugimi vrstami težav s spominom (npr. s starostjo povezano upadanje umskih sposobnosti) niso raziskovali.

#### *Anestezija:*

Kot zaviralec holinesteraze lahko donepezil med splošno anestezijo okrepi mišično relaksacijo sukcinilholinske vrste.

#### *Obolenja srca in ožilja:*

Zaradi svojega farmakološkega delovanja imajo lahko zaviralci holinesteraze vagotonične učinke na hitrost srčnega utripa (npr. bradikardija). Možnost takega delovanja je lahko še zlasti pomembna pri bolnikih z boleznijo sinusnega vozla ali drugimi supraventrikularnimi motnjami prevajanja dražljajev v srcu, kot sta sinoatrijski ali atrioventrikularni blok. Opisani so bili primeri sinkope in krčev. Pri pregledu takih bolnikov je treba upoštevati možnost srčnega bloka ali dolgih sinusnih pavz.

*Obolenja prebavil:*

Pri bolnikih, pri katerih je tveganje za nastanek razjed povečano, npr. pri bolnikih z razjedami v anamnezi ali tistih, ki se sočasno zdravijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), je treba biti pozoren na pojav simptomov. Vendar pa klinične študije z donepezilom v primerjavi s placebom niso pokazale povečane pogostnosti pojavljanja niti peptičnih razjed niti krvavitev iz prebavil.

*Sečila in rodila:*

Čeprav v kliničnih preskušanjih z donepezilom tega niso opazili, pa holinomimetiki lahko ovirajo odtekanje seča iz mehurja.

*Nevrološka obolenja:*

Krči: Obstaja prepričanje, da holinomimetiki lahko do določene mere povzročajo generalizirane konvulzije. Vendar pa so ti napadi lahko tudi posledica Alzheimerjeve bolezni.

Holinomimetiki bi utegnili poslabšati ali izzvati ekstrapiramidne simptome.

*Nevroleptični maligni sindrom (NMS):*

O pojavu NMS so v povezavi z donepezilom poročali zelo redko; zlasti pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z antipsihotiki. NMS je potencialno življenje ogrožajoče stanje, ki se kaže s hipertermijo, mišično togostjo, avtonomno nestabilnostjo, spremenjeno zavestjo in zvišanimi vrednostmi serumske kreatin fosfokinaze. Dodatni znaki lahko vključujejo mioglobinurijo (rabdomiolizo) in akutno ledvično odpovedjo. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na NMS, ali ob pojavu močno zvišane telesne temperature iz neznanega vzroka, brez dodatnih kliničnih manifestacij NMS, je treba z zdravljenjem prekiniti.

*Pljučna obolenja:*

Zaviralce holinesteraze je treba zaradi njihovih holinomimetičnih učinkov previdno predpisovati bolnikom, ki so v preteklosti imeli astmo ali obstruktivno pljučno bolezen.

Izogibati se je treba sočasni uporabi donepezila z drugimi zaviralci acetilholinesteraze, agonisti ali antagonistami holinergičnega sistema.

*Močno zmanjšano delovanje jeter:*

Za bolnike z močno zmanjšanim delovanjem jeter ni na razpolago nobenih podatkov.

*Umrljivost v kliničnih preskušanjih pri vaskularni demenci:*

Opravljeni so bila tri 6 mesecev trajajoča klinična preskušanja pri osebah, ki so izpolnjevale merila NINDS-AIREN za verjetno ali možno vaskularno demenco (VaD). Merila NINDS-AIREN so načrtovana za prepoznavanje bolnikov, pri katerih se zdi, da je demenca posledica zgolj žilnih vzrokov, in za izključevanje bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo. V prvi študiji je umrljivost znašala 2/198 (1,0 %) pri jemanju 5 mg donepezilijevega klorida, 5/206 (2,4 %) pri jemanju 10 mg donepezilijevega klorida in 7/199 (3,5 %) pri jemanju placeba. V drugi študiji je umrljivost znašala 4/208 (1,9 %) pri jemanju 5 mg donepezilijevega klorida, 3/215 (1,4 %) pri jemanju 10 mg donepezilijevega klorida in 1/193 (0,5 %) pri jemanju placeba. V tretji študiji je umrljivost znašala 11/648 (1,7 %) pri jemanju 5 mg donepezilijevega klorida in 0/326 (0 %) pri jemanju placeba. Pri vseh treh VaD študijah skupaj je bila umrljivost pri skupini bolnikov, ki je jemala donepezilijev klorid (1,7 %) številčno večja kot pri skupini, ki je prejela placebo (1,1 %), vendar pa ta razlika ni bila statistično značilna. Zdi se, da je večina smrtnih primerov pri bolnikih, ki so

jemali bodisi donepezilijev klorid bodisi placebo, posledica različnih, z žilami povezanih vzrokov, ki bi jih v tej starejši populaciji s predhodno obstoječim obolenjem žil bilo mogoče pričakovati. Analiza vseh resnih žilnih dogodkov s smrtnim izidom ali brez njega ni pokazala nobene razlike v pogostnosti pojavljanja v skupini, ki je prejela donepezilijev klorid v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo.

V skupno obravnavanih študijah uporabe zdravila pri Alzheimerjevi bolezni (n=4146), in ko so te študije uporabe zdravila pri Alzheimerjevi bolezni obravnavali skupno z drugimi študijami demence, vključno s študijami vaskularne demence (skupen n=6888), je stopnja umrljivosti v skupini, ki je prejela placebo, številčno presežala umrljivost v skupini, ki je prejela donepezilijev klorid.

#### *Laktoza in glukoza:*

Zdravilo Donepezilijev klorid Lek vsebuje laktozo in koruzni škrob (vir glukoze). Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, 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 P450 in sicer izoencim 3A4 in v manjši meri izoencim 2D6. *In vitro* opravljene študije medsebojnih delovanj so pokazale, da ketokonazol in kinidin, zaviralca CYP3A4 oziroma 2D6, zavirata presnovo donepezila. To pomeni, da bi lahko ta dva in tudi drugi zaviralci CYP3A4, kot sta na primer itrakonazol in eritromicin, ter zaviralci CYP2D6, kot je fluoksetin, zavirali presnovo donepezila. V študiji pri zdravih prostovoljcih je ketokonazol povprečne koncentracije donepezila povečal za približno 30 %. Induktorji encimov, kot so rifampicin, fenitoin, karbamazepin in alkohol, lahko zmanjšajo ravni donepezila. Ker obseg zaviralnega oziroma induksijskega delovanja ni znan, je treba takšne kombinacije zdravil uporabljati previdno. Pri sočasni uporabi donepezilijevega klorida in zdravil, ki imajo antiholinergične učinke, lahko pride do medsebojnih vplivov. Obstaja tudi možnost sinergističnega delovanja pri sočasnem zdravljenju z zdravili, kot so na primer sukcinilholin, drugi zaviralci živčno-mišičnega prenosa ali pa holinergični agonisti ali zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, ki vplivajo na prevajanje dražljajev v srcu.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost:

O uporabi donepezila pri nosečnicah ni dovolj podatkov.

Študije pri živalih niso pokazale teratogenih učinkov, prišlo pa je do perinatalnih in postnatalnih škodljivih vplivov (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano. Donepezila se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če ni to nujno potrebno.

#### Dojenje:

Donepezil se pri podganah izloča v mleko. Ni znano, ali se donepezilijev klorid izloča v mleko pri ljudeh, prav tako pa tudi niso opravili nobenih študij pri doječih ženskah. Zato ženske, ki se zdravijo z donepezilom, ne smejo dojiti.

#### Plodnost:

V študijah na živalih ni bil opažen vpliv na plodnost (glejte poglavje 5.3), vendar ni zadostnih podatkov glede vpliva na plodnost pri človeku.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Donepezil ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji. Demenca lahko zmanjša sposobnost za vožnjo oziroma poslabša sposobnost za upravljanje strojev. Poleg tega lahko donepezil povzroči utrujenost, vrtoglavico in mišične krče, predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečevanju odmerka. Zdravnik, ki bolnika zdravi, mora rutinsko oceniti, ali bolniki, ki jemljejo donepezil, lahko še naprej vozijo motorna vozila ali upravljajo z zapletenimi stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

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

Neželeni učinki, o katerih so poročali pogosteje kot le v posameznih primerih, so navedeni spodaj, razvrščeni pa so po organskih sistemih in pogostnosti pojavljanja.

Pogostnosti pojavljanja so opredeljene kot:

Zelo pogosto ( $\geq 1/10$ )

Pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

Redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

Zelo redko ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		prehlad			
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		anoreksija			
<b>Psihiatrične motnje</b>		halucinacije** vznemirjenost** napadalno vedenje** nenormalne sanje in nočne more**			
<b>Bolezni živčevja</b>		sinkopa* omotica nespečnost	epileptični napad*	ekstrapiramidni simptomi	nevroleptični maligni sindrom
<b>Srčne bolezni</b>			bradikardija	sinoatrijski blok atrioventrikularni	

				blok	
<b>Bolezni prebavil</b>	driska navzeja	bruhanje abdominalne motnje	krvavitve v prebavilih  razjede v želodcu in dvanajstniku		
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>				nepravilno delovanje jeter, vključno s hepatitisom***	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		kožni izpuščaji  srbenje			
<b>Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		mišični krči			rabdomioliza****
<b>Bolezni sečil</b>		nezmožnost zadrževanja urina			
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	glavobol	utrujenost  bolečina			
<b>Preiskave</b>			majhno povečanje koncentracije mišične kreatin kinaze v serumu		
<b>Poškodbe in zastrupitve</b>		nezgoda			

\*Pri preiskavah bolnikov zaradi sinkope ali epileptičnih napadov je treba upoštevati možnost srčnega bloka ali dolgih sinusnih pavz (glejte poglavje 4.4).

\*\*Primeri halucinacij, nenormalnih sanj in nočnih mor, vznemirjenosti in napadalnega vedenja so se razrešili ob zmanjšanju odmerka ali po prenehanju zdravljenja.

\*\*\*V primerih nepojasnjene nepravilnega delovanja jeter je treba premisliti o prenehanju zdravljenja z donepezilijevim kloridom.

\*\*\*\*Poročali so o pojavu rabdomiolize, neodvisnem od nevroleptičnega malignega sindroma in v tesni časovni povezavi z uvedbo ali 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: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center

za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Ocenjena mediana vrednost smrtnega odmerka donepezilijevega klorida po dajanju enkratnega peroralnega odmerka pri miših znaša 45 mg/kg, pri podganah pa 32 mg/kg, ali približno 225- oziroma 160-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh, ki znaša 10 mg.

##### Simptomi:

Pri živalih so opazili od odmerka odvisne znake holinergične stimulacije. Ti znaki so vključevali zmanjšanje spontanega gibanja, ležanje na trebuhu, opotekajočo hojo, solzenje, klonične konvulzije, zavrtje dihanja, slinjenje, miozo, fascikulacijo in znižano temperaturo telesne površine.

Preveliko odmerjanje zaviralcev holinesteraze ima lahko za posledico holinergično krizo, za katero so značilni huda navzea, bruhanje, slinjenje, znojenje, bradikardija, hipotenzija, zavrtje dihanja, kolaps in konvulzije. Možna je naraščajoča oslabelost mišic, ki se lahko konča s smrtjo, če so vpletene dihalne mišice.

##### Zdravljenje:

Kot v vsakem primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti splošne podporne ukrepe. Kot antidot pri prevelikem odmerjanju donepezila je mogoče uporabiti terciarne antiholinergike, npr. atropin. Priporočljivo je intravensko dajanje atropinijevega sulfata, s titracijo do učinka: začetni odmerek znaša 1,0 mg do 2,0 mg intravensko, velikost naslednjih odmerkov pa je odvisna od kliničnega odziva. Kadar so druge holinomimetike dajali skupaj s kvaternarnimi antiholinergiki, kot je na primer glikopirolat, so poročali o atipičnih odzivih krvnega tlaka in frekvence srčnega utripa. Ni znano, ali je donepezilijev klorid in/ali njegove presnovke mogoče odstraniti z dializo (hemodializo, peritonealno dializo ali hemofiltracijo).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje demence, antiholinesteraze  
Oznaka ATC: N06DA02

Donepezilijev klorid je specifičen in reverzibilen zaviralec acetilholinesteraze, prevladujoče holinesteraze v možganih. Donepezilijev klorid je *in vitro* več kot 1000-krat močnejši zaviralec tega encima kot encima butirilholinesteraze, ki se nahaja predvsem zunaj osrednjega živčnega sistema.

Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih, je dajanje enkratnih dnevnih odmerkov 5 mg ali 10 mg donepezilijevega klorida zavrlo aktivnost acetilholinesteraze v stanju dinamičnega ravnovesja (merjeno v membranah eritrocitov) za 63,6 % oziroma 77,3 %, če so meritve izvajali po zaužitju odmerka. Pokazalo se je, da zaviranje acetilholinesteraze (AChE) z donepezilijevim kloridom v eritrocitih korelira s spremembami po ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assesment Scale – cognition), zelo občutljivi lestvici, s katero je mogoče preverjati izbrane vidike kognitivnih procesov. Možnosti, da bi donepezilijev klorid spremenil potek izvirne nevropatologije, še niso

raziskovali. Zato ni mogoče domnevati, da bi donepezilijev klorid lahko imel kakršenkoli vpliv na napredovanje obolenja.

Učinkovitost zdravljenja Alzheimerjeve demence z donepezilijevim kloridom so raziskovali v štirih s placebom primerjanih preskušanjih, pri čemer sta dve preskušnji trajali po šest mesecev, dve preskušnji pa po eno leto.

V šest mesecev trajajočih kliničnih preskušanjih so ob zaključku zdravljenja z donepezilom opravili analizo, pri čemer so uporabili kombinacijo treh meril učinkovitosti: ADAS-cog (merilo umske zmogljivosti), *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input* - zdravnikov vtis o spremembah na podlagi pogovora in po opisu negovalca (merilo celostnega delovanja) in *Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale* - lestvica aktivnosti v vsakodnevnem življenju, ki je podlestvica klinične lestvice za ocenjevanje demence (merilo sposobnosti v zadevah, ki se nanašajo na skupnost, dom, konjičke in osebno nego).

Za bolnike, ki so izpolnjevali spodaj navedena merila, je veljalo, da so se odzivali na zdravljenje.

Odziv =

Izboljšanje ADAS-Cog za najmanj 4 točke

Brez poslabšanja CIBIC+

Brez poslabšanja na lestvici aktivnosti v vsakdanjem življenju, ki je podlestvica klinične lestvice za ocenjevanje demence

	% Odziva	
	Populacija, ki so jo nameravali vključiti v zdravljenje n = 365	Populacija, ki jo je bilo mogoče oceniti n = 352
Skupina, ki je prejela placebo	10 %	10 %
Skupina, ki je prejela 5 mg donepezilijevega klorida	18 %*	18 %*
Skupina, ki je prejela 10 mg donepezilijevega klorida	21 %*	22 %**

\*p < 0,05

\*\*p < 0,01

Donepezil je povzročil od odmerka odvisno statistično značilno povečanje odstotka bolnikov, za katere so presodili, da so se odzivali na zdravljenje.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija:

Donepezilijev klorid največje koncentracije v plazmi doseže približno 3 do 4 ure po peroralnem dajanju. Koncentracije v plazmi in površina pod krivuljo se povečujejo v sorazmerju z odmerkom. Končni razpolovni čas razpoložljivosti znaša približno 70 ur, tako da ima dajanje več posameznih dnevni odmerkov za posledico postopno približevanje stanju dinamičnega ravnovesja. Približno stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v treh tednih po začetku zdravljenja. Ko je stanje dinamičnega ravnotežja enkrat doseženo, se koncentracije donepezilijevega klorida v plazmi in s tem povezano farmakodinamično delovanje čez dan le malo spreminjajo.

Hrana na absorpcijo donepezilijevega klorida ne vpliva.



#### *Porazdelitev:*

Približno 95 % donepezilijevega klorida je pri ljudeh vezanega na plazemske beljakovine. Kolikšen je obseg vezave aktivnega presnovka 6-O-desmetildonepezila na beljakovine v plazmi, ni znano. Porazdelitev donepezilijevega klorida v različnih telesnih tkivih ni popolnoma raziskana, vendar pa je v študiji masnega ravnotežja, ki so jo opravili pri zdravih prostovoljcih moškega spola, 240 ur po dajanju enkratnega 5 mg odmerka s <sup>14</sup>C označenega donepezilijevega klorida ostalo neizločenega približno 28 % označevalca. To nakazuje, da donepezilijev klorid in/ali njegovi presnovki lahko ostanejo v telesu več kot 10 dni.

#### *Biotransformacija/Izločanje:*

Donepezilijev klorid se s sečem izloča bodisi nespremenjen, bodisi v obliki številnih presnovkov, ki nastanejo s posredovanjem sistema citokroma P450, in vsi še niso identificirani. Po dajanju enkratnega 5 mg odmerka s <sup>14</sup>C označenega donepezilijevega klorida je radioaktivnost v plazmi, izražena kot odstotek uporabljenega odmerka, izhajala predvsem iz nespremenjenega donepezilijevega klorida (30 %), 6-O-desmetildonepezila (11 % - edini presnovek s podobno učinkovitostjo kot donepezilijev klorid), donepezil-cis-N-oksida (9 %), 5-O-desmetildonepezila (7 %) in glukuronidnega konjugata 5-O-desmetildonepezila (3 %). Približno 57 % skupne uporabljene radioaktivnosti so zaznali v seču (17 % v obliki nespremenjenega donepezila), 14,5 % pa so je zaznali v blatu, kar kaže, da sta biološka pretvorba in izločanje s sečem najpomembnejši poti izločanja. Nobenih dokazov ni, ki bi nakazovali, da prihaja do enterohepatičnega ponovnega kroženja donepezilijevega klorida in/ali katerega izmed njegovih presnovkov. Koncentracije donepezila v plazmi upadajo z razpolovnim časom približno 70 ur. Spol, rasa in kajenje v preteklosti nimajo klinično pomembnega vpliva na koncentracije donepezilijevega klorida v plazmi. Farmakokinetike donepezila pri zdravih starejših ljudeh niti pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco ali vaskularno demenco formalno niso raziskovali, vendar pa so se povprečne ravni v plazmi dobro skladale z ravnimi, ki so jih ugotovili pri mladih zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem jeter so ugotovili povečane koncentracije donepezila v stanju dinamičnega ravnovesja; povprečna vrednost AUC je bila povečana za 48 %, povprečna vrednost C<sub>maks</sub> pa za 39 % (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Obširne študije pri poskusnih živalih so pokazale, da ima ta spojina poleg zelenih farmakoloških učinkov, ki se skladajo z njenim holinergičnim stimulativnim delovanjem, le malo drugih učinkov (glejte poglavje 4.9). Donepezil v preverjanjih mutagenega delovanja pri bakterijskih celicah in celicah sesalcev ni deloval mutageno. *In vitro* so v koncentracijah, ki so za celice očitno škodljive in več kot 3000-krat večje od plazemskih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja, opazili nekaj klastogenih učinkov. *In vivo*, pri mišjem mikrojedrnem modelu, niso opazili nobenih klastogenih ali drugih genotoksičnih učinkov. V dolgotrajnih študijah karcinogenosti niso niti pri podganah niti pri miših ugotovili nobenih znakov onkogenega potenciala.

Donepezilijev klorid ni vplival na plodnost pri podganah, prav tako pri podganah in kuncih ni deloval teratogeno, je pa rahlo vplival na delež mrtvorojenih živali in na zgodnje preživetje mladičev, kadar so ga brejim podganam dajali v odmerku, ki je za 50-krat presegal odmerke pri ljudeh (glejte poglavje 4.6).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

## 6.1 Seznam pomožnih snovi

### *Jedro tablete:*

mikrokristalna celuloza  
laktoza monohidrat  
koruzni škrob  
magnezijev stearat

### *Obloga tablete:*

<5 mg:>

polivinilalkohol  
smukec  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
sojin lecitin

<10 mg:>

polivinilalkohol  
smukec  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
sojin lecitin  
rumeni železov oksid (E172)

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6 mesecev po prvem odprtju plastenke iz HDPE.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/aluminija

Velikosti pakiranj: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100x1 ali 120 filmsko obloženih tablet

Plastenka iz HDPE z navojnim pokrovčkom iz PP ali HDPE

Velikost pakiranja: 100 ali 250 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni nobenih posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/00501/001-036

## **9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. 11. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 23. 02. 2017

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

13.12.2016