

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Donepezil Mylan 5 mg orodisperzibilne tablete

Donepezil Mylan 10 mg orodisperzibilne tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 mg tablete: Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 5 mg donepezilijevega klorida (v obliki monohidrata), kar ustreza 4,56 mg donepezila.

10 mg tablete: Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 10 mg donepezilijevega klorida (v obliki monohidrata), kar ustreza 9,12 mg donepezila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Donepezil Mylan 5 mg orodisperzibilne tablete so bele, okrogle, ravne tablete s prirezanimi robovi in vtisnjeno oznako "DL 5" na eni in "M" na drugi strani.

Donepezil Mylan 10 mg orodisperzibilne tablete so rumene, okrogle, ravne tablete s prirezanimi robovi in vtisnjeno oznako "DL 10" na eni in "M" na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Donepezil Mylan je indicirano za simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude Alzheimerjeve demence.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### *Odrasli/starejši*

Zdravljenje začnemo z odmerkom 5 mg enkrat na dan.

Odmerek 5 mg na dan je treba vzdrževati vsaj en mesec; to omogoči ovrednotenje najzgodnejših kliničnih odzivov na zdravljenje in vzpostavitev ravnovesne koncentracije donepezilijevega klorida.

Po enomesečnem kliničnem ovrednotenju zdravljenja z odmerkom 5 mg na dan se lahko odmerek donepezilijevega klorida poveča na 10 mg enkrat na dan. Največji priporočeni dnevni odmerek je 10 mg. Odmerki, večji od 10 mg na dan, v kliničnih raziskavah niso bili raziskani.

Zdravljenje mora začeti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje pri diagnosticiranju in zdravljenju Alzheimerjeve demence. Bolezen mora biti diagnosticirana v skladu s sprejetimi smernicami (npr. DSM IV, MKB 10).

Zdravljenje z donepezilijevim kloridom se sme začeti le, če je na voljo skrbnik, ki bo redno spremljal bolnikovo jemanje zdravila.

Vzdrževalno zdravljenje se lahko nadaljuje, dokler za bolnika obstaja terapevtska korist. Zato je treba klinično korist donepezilijevega klorida redno ocenjevati.

Ko znakov terapevtskega učinka ni več, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. Individualnega odziva na donepezilijev klorid ni mogoče predvideti.

Po prenehanju zdravljenja je opazno postopno izginjanje koristnih učinkov donepezilijevega klorida.

#### *Okvara ledvic ali jeter*

Pri bolnikih z okvaro ledvic je mogoče uporabiti podobno shemo odmerjanja, saj ta okvara ne vpliva na očistek donepezilijevega klorida.

Zaradi možnega povečanja izpostavljenosti pri blagi do zmerni okvari jeter (glejte poglavje 5.2), je treba odmerek povečevati v skladu z individualnim prenašanjem. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

#### *Pediatrična populacija*

Donepezilijevega klorida ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

#### Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Donepezil Mylan je potrebno jemati peroralno, zvečer, tik pred spanjem.

Tableto je treba položiti na jezik in pustiti, da razpade, preden jo bolnik pogoltne z ali brez vode.

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

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za učinkovino, piperidinske derivate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

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

Uporaba donepezilijevega klorida ni raziskana pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo demenco, z drugimi vrstami demence ali z drugimi vrstami spomske prizadetosti (npr. s kognitivnim poslabšanjem, povezanim s starostjo).

#### **Anesteziija**

Verjetno je, da donepezilijev klorid kot zaviralec holinesteraze med anesteziijo čezmerno poveča mišično relaksacijo, povzročeno s sukcinilholinom.

#### **Bolezni srca in ožilja**

Zaradi svojega farmakološkega delovanja lahko zaviralci holinesteraze vagotonično vplivajo na srčno frekvenco (npr. povzročijo bradikardijo). Možnost takega delovanja je lahko še zlasti pomembna pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali z drugimi supraventrikularnimi motnjami prevajanja, npr. s sinoatrijskim ali atrioventrikularnim blokom.

Poročali so o primerih sinkope in konvulzij. Pri diagnostični obravnavi takih bolnikov je treba upoštevati možnost srčnega bloka ali dolgih sinusnih pavz.

V obdobju trženja zdravila so poročali o podaljšanju intervala QTc in torsade de pointes (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Previdnost se svetuje pri bolnikih s prej obstoječim podaljšanjem intervala QTc ali podaljšanjem intervala QTc v družinski anamnezi, pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki vplivajo na interval QTc, ali pri bolnikih s pomembno prej obstoječo srčno boleznijo (npr. nekompenziranim srčnim popuščanjem, nedavnim miokardnim infarktom, bradiaritmijami) ali elektrolitskimi motnjami (hipokaliemijo, hipomagnezemijo). Morda bo potrebno klinično spremljanje (EKG).

### **Bolezni prebavil**

Bolnike s povečanim tveganjem za razvoj ulkusov, npr. bolnike z anamnezo ulkusne bolezni ali bolnike, ki sočasno jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), je treba nadzirati glede simptomov. Vendar klinične študije z donepezilijevim kloridom v primerjavi s placebom niso pokazale večje incidence ulkusne bolezni ali gastrointestinalnih krvavitev.

### **Sečila in spolovila**

Holinomimetiki lahko ovirajo odtekanje urina iz sečnega mehurja, vendar v kliničnih študijah z donepezilijevim kloridom tega niso opažali.

### **Bolezni živčevja**

Epileptični napadi: domnevajo, da imajo holinomimetiki določen potencial za povzročanje generaliziranih konvulzij, vendar so epileptični napadi lahko tudi izraz Alzheimerjeve bolezni.

Holinomimetiki morda lahko poslabšajo ali izzovejo ekstrapiramidne simptome.

Nevroleptični maligni sindrom (NMS): NMS, je potencialno življenje ogrožujoče stanje, za katerega so značilni: hipertermija, mišična togost, avtonomna nestabilnost, motnje zavesti in povišane vrednosti serumske kreatin fosfokinaze, o katerih so poročali zelo redko v povezavi z donepezilom, posebno pri bolnikih, ki so sočasno prejeli tudi antipsihotike. Dodatni znaki lahko vključujejo mioglobinurijo (rabdomiolizo) in akutno odpoved ledvic. Če bolnik razvije znake in simptome, značilne za NMS, ali kaže nerazložljivo visoko vročino brez dodatnih kliničnih manifestacij NMS, je potrebno zdravljenje prekiniti.

### **Pljučne bolezni**

Bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni je treba zaviralce holinesteraz zaradi njihovega holinomimetičnega delovanja predpisovati previdno.

Izogibati se je treba sočasni uporabi donepezilijevega klorida in drugih zaviralcev acetilholinesteraze in agonistov ali antagonistov holinergičnega sistema.

### **Huda okvara jeter**

Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni.

### **Umrljivost v kliničnih preskušanjih vaskularne demence**

Opravljena so bila tri 6-mesečna klinična preskušanja pri osebah, ki so ustrezale kriterijem NINDS-AIREN za verjetno ali možno vaskularno demenco (VaD). NINDS-AIREN kriteriji so namenjeni identifikaciji bolnikov, pri katerih kaže, da je do demence prišlo samo iz žilnih vzrokov, in izključujejo bolnike z diagnozo Alzheimerjeve bolezni. V prvi študiji je bila umrljivost 2/198 (1,0 %) pri bolnikih, ki so jemali 5 mg donepezilijevega klorida, 5/206 (2,4 %) pri bolnikih, ki so jemali 10 mg donepezilijevega klorida, in 7/199 (3,5 %) pri tistih, ki so jemali placebo. V drugi študiji je bila umrljivost 4/208 (1,9 %) pri bolnikih, ki so jemali 5 mg donepezilijevega klorida, 3/215 (1,4 %) pri bolnikih, ki so jemali 10 mg donepezilijevega klorida, in 1/193 (0,5 %) pri tistih, ki so jemali placebo. V tretji študiji je bila umrljivost

11/648 (1,7 %) pri bolnikih, ki so jemali 5 mg donepezilijevega klorida, in 0/326 (0 %) pri bolnikih, ki so jemali placebo. Umrljivost v vseh treh študijah vaskularne demence je bila v skupini z donepezilijevim kloridom številčno večja (1,7 %) kot v skupini s placebom (1,1 %), vendar razlika ni bila statistično značilna. Kaže, da je bila večina smrti bolnikov, ki so jemali donepezilijev klorid ali placebo, posledica različnih žilnih vzrokov, ki jih je mogoče pričakovati v populaciji starejših ljudi z že prej prisotno žilno boleznijo. Analiza vseh resnih žilnih dogodkov (s smrtnim izidom ali brez njega) ni pokazala razlike v pogostnosti pojavljanja med skupinama z donepezilijevim kloridom oziroma s placebom.

V združeni analizi študij Alzheimerjeve bolezni (n = 4.146) in pri združevanju podatkov študij Alzheimerjeve bolezni in študij drugih demenc, vključno z vaskularnimi demencami, (skupno 6.888 bolnikov) je umrljivost v skupinah s placebom številčno presegla umrljivost v skupinah z donepezilijevim kloridom.

### **Pomožne snovi**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Donepezilijev klorid in/ali njegovi metaboliti pri ljudeh ne zavirajo metabolizma teofilina, varfarina, cimetidina ali digoksina. Sočasna uporaba digoksina ali cimetidina ne vpliva na metabolizem donepezilijevega klorida.

Raziskave *in vitro* so pokazale, da pri metabolizmu donepezilijevega klorida sodelujeta izoencima citokroma P450 3A4 in v manjši meri 2D6. *In vitro* opravljene raziskave medsebojnega delovanja zdravil kažejo, da ketokonazol, zaviralec CYP3A4, in kinidin, zaviralec CYP2D6, zavirata metabolizem donepezila. Zato bi lahko ta in drugi zaviralci CYP3A4, na primer itrakonazol in eritromicin, ter zaviralci CYP2D6, na primer fluoksetin, zavirali metabolizem donepezilijevega klorida.

V raziskavi zdravih prostovoljcev je ketokonazol povečal povprečno koncentracijo donepezila za približno 30 %.

Induktorji encimov, na primer rifampicin, fenitoin, karbamazepin in alkohol, lahko zmanjšajo koncentracijo donepezila.

Ker obseg zaviralnega ali indukcijskega učinka ni znan, je treba take kombinacije zdravil uporabljati previdno.

Donepezilijev klorid lahko ovira delovanje antiholinergičnih zdravil. Poleg tega obstaja možnost sinergističnega delovanja pri sočasni uporabi zdravil, kakršna so sukcinilholin, drugi zaviralci živčno-mišičnega prenosa, holinerški agonisti ali zaviralci adrenerški receptorjev beta, ki vplivajo na srčno prevajanje.

Za donepezil so poročali o primerih podaljšanja intervala QTc in torsade de pointes. Previdnost se svetuje, kadar se donepezil uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc in morda bo potrebno klinično spremljanje (EKG). Primeri vključujejo:

- antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin),
- antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol),
- določeni antidepresivi (npr. citalopram, escitalopram, amitriptilin),
- drugi antipsihotiki (npr. derivati fenotiazina, sertindol, pimoqid, ziprasidon),
- določeni antibiotiki (npr. klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin).

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

### Nosečnost

O uporabi donepezilijevega klorida pri nosečnicah ni zadostnih podatkov.

Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka, dokazani pa sta bili prenatalna in postnatalna toksičnost (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano.

Donepezilijevega klorida se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno.

### Dojenje

Donepezil se pri podganah izloča v mleko. Ni znano, ali se donepeziljev klorid pri ljudeh izloča v materino mleko; študij pri doječih ženskah ni bilo. Zato ženske, ki jemljejo donepeziljev klorid, ne smejo dojiti.

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Donepeziljev klorid ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Demenca lahko zmanjša sposobnost za vožnjo oz. poslabša zmožnost za upravljanje strojev. Poleg tega lahko donepeziljev klorid izzove utrujenost, omotico in mišične krče, predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka. Lečeči zdravnik mora redno ocenjevati zmožnost bolnikov, ki jemljejo donepeziljev klorid, da še naprej vozijo ali upravljajo zapletene stroje.

### 4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni dogodki so diareja, mišični krči, utrujenost, navzea, bruhanje in nespečnost.

Neželeni učinki, opisani pogosteje kot v posameznem primeru, so navedeni spodaj po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene, kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		prehlad				
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija				
Psihiatrične motnje		halucinacije** agitacija** agresivno vedenje** nenavadne sanje in nočne more**				zvečanje libida, hiperseksualnost
Bolezni živčevja		sinkopa* omotica nespečnost	konvulzije*	ekstrapiramidni simptomi	nevroleptični maligni sindrom	plevrototonus (sindrom Pisa)
Srčne bolezni			bradikardija	sinoatrialni blok atrioventrikularni blok		polimorfna ventrikularna tahikardija, vključno s torsade de pointes  podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu

Bolezni prebavil	diareja navzea	bruhanje trebušne motnje	gastrointesti nalna krvavitev  ulkusi na želodcu in dvanajstniku  prekomerno izločanje 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 koncentracij e mišične kreatin- kinaze v serumu			
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		nezgode, vključno s padci				

\* Pri diagnostični obravnavi bolnikov zaradi sinkope ali konvulzij je treba upoštevati možnost srčnega bloka ali dolgih sinusnih pavz (glejte poglavje 4.4).

\*\* Primeri halucinacij, agitacije, nenormalnih sanj in nočnih mor ter agresivnega vedenja so izzveneli po znižanju odmerka oziroma prekinitvi zdravljenja.

\*\*\* V primerih nepojasnjene nepravilne delovanja jeter je treba razmisliti o ukinitvi donepezilijevega klorida.

\*\*\*\* 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

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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Donepezilijev klorid je specifičen in reverzibilen zaviralec acetilholinesteraze.

Ocenjeni mediani smrtni odmerek donepezilijevega klorida po zaužitju enega odmerka je pri miših 45 mg/kg in pri podganah 32 mg/kg ali približno 225-kratni oz. 160-kratni največji priporočeni odmerek za človeka, ki znaša 10 mg na dan. Pri živalih so opažali od odmerka odvisne znake holinergične stimulacije, med drugim manj spontanega gibanja, ležanje na trebuhu, opotekajočo hojo, solzenje, klonične konvulzije, depresijo dihanja, slinjenje, miozo, fascikulacije in znižano temperaturo površine telesa.

Preveliko odmerjanje zaviralcev holinesteraze lahko povzroči holinergično krizo, za katero so značilni huda navzea, bruhanje, slinjenje, znojenje, bradikardija, hipotenzija, depresija dihanja, kolaps in konvulzije. Možna je napredujoča mišična šibkosti, ki lahko povzroči smrt, če zajame dihalne mišice.

Kot vedno v primeru prevelikega odmerjanja, je treba izvajati splošne podporne ukrepe.

Kot antidot pri prevelikem odmerjanju donepezilijevega klorida je mogoče uporabiti terciarne antiholinergike, na primer atropin. Priporočljiva je intravenska uporaba atropinijevega sulfata, titriranega na učinek: začetni odmerek je 1,0 do 2,0 mg intravensko, poznejše odmerke pa je treba prilagoditi kliničnemu odzivu.

Pri drugih holinomimetikih so med sočasno uporabo kvaternarnih antiholinergikov, kot je npr glikopiroilat, poročali o atipičnih odzivih krvnega tlaka in srčne frekvence.

Ni znano, ali je donepezilijev klorid in/ali njegove metabolite 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

#### Mehanizem delovanja

Donepezilijev klorid je specifičen in reverzibilen zaviralec acetilholinesteraze, ki je poglavitna holinesteraza v možganih. *In vitro* je donepezilijev klorid več kot 1.000-krat močnejši zaviralec tega encima kot butirilholinesteraze, to je encima, ki ga je mogoče najti predvsem izven centralnega živčevja.

#### Alzheimerjeva demenca

Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih, je uporaba enkratnih dnevni odmerkov 5 mg ali 10 mg donepezilijevega klorida v stanju dinamičnega ravnovesja zavrla delovanje acetilholinesteraze (merjene v membranah eritrocitov) za 63,6 % oziroma 77,3 %, merjeno po zaužitju odmerka. Dokazano je, da zaviranje acetilholinesteraze (AChE) z donepezilijevim kloridom v eritrocitih korelira s spremembami na ADAS-cog, občutljivi lestvici za preiskavo izbranih vidikov kognicije.

Zmožnost donepezilijevega klorida za spremembo poteka osnovne nevropatologije ni raziskana. Zato ni mogoče domnevati, da donepezilijev klorid vpliva na napredovanje bolezni.

Učinkovitost zdravljenja Alzheimerjeve demence z donepezilijevim kloridom so raziskali v štirih s placebom nadzorovanih preskušanjih: dveh 6-mesečnih in dveh enoletnih.

V 6-mesečnih kliničnih preskušanjih so ob koncu zdravljenja z donepezilijevim kloridom opravili analizo na podlagi treh kriterijev učinkovitosti: glede na lestvico ADAS-Cog (merilo kognitivne zmogljivosti), glede na oceno Clinician Interview Based Impression of Change (celostno zdravnikovo oceno bolnika, ki zajema tudi podatke, ki jih daje skrbnik; ocena je merilo celotnega funkcioniranja bolnika) in lestvice

Aktivnosti vsakdanjega življenja (Daily Living Subscale), ki je pod lestvica Klinične lestvice za ocenjevanje demence (Clinical Dementia Rating Scale; ocena je merilo sposobnosti ravnanja v javnosti, doma, pri konjičkih in osebni higieni).

Za bolnike, ki so ustrezali spodaj navedenim kriterijem, je veljalo, da so se odzvali na zdravljenje.

Odziv = izboljšanje za vsaj 4 točke po ADAS-Cog

Brez poslabšanja CIBIC

Brez poslabšanja na lestvici Aktivnosti vsakdanjega življenja Klinične lestvice za ocenjevanje demence.

	% odziva	
	vključeni bolniki ( <i>Intent to Treat Population</i> ) n = 365	ocenjeni bolniki ( <i>Evaluable population</i> ) n = 352
skupina s placebom	10 %	10 %
skupina s 5 mg zdravila donepezila	18 % *	18 % *
skupina z 10 mg donepezila	21 % *	22 % **

\* p<0,05

\*\* p<0,01

Donepezilijev klorid je od odmerka odvisno, statistično značilno povečal delež bolnikov, za katere so ocenili, da so se odzvali na zdravljenje.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Do največje koncentracije v plazmi pride približno po 3 do 4 urah po peroralni uporabi. Koncentracija v plazmi in površina pod krivuljo se povečujeta sorazmerno z odmerkom. Terminalni dispozicijski razpolovni čas je približno 70 ur: uporaba več odmerkov enkrat na dan torej povzroči postopno približevanje stanju dinamičnega ravnovesja. Približno stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 3 tednih po začetku zdravljenja. Ko je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo, se koncentracija donepezilijevega klorida v plazmi in z njo povezano farmakodinamično delovanje čez dan le malo spreminjata.

Hrana ni vplivala na absorpcijo donepezilijevega klorida.

### Porazdelitev

Donepezilijev klorid je približno 95 % vezan na beljakovine človeške plazme. Kolikšna je vezava aktivnega metabolita 6-O-desmetildonepezila na plazemske beljakovine, ni znano.

Porazdelitev donepezilijevega klorida v različnih tkivih ni popolnoma raziskana, vendar je v študiji masnega ravnotežja pri zdravih moških prostovoljcih 240 ur po uporabi enega 5 mg odmerka donepezilijevega klorida, označenega s <sup>14</sup>C, ostalo neizločenega približno 28 % označevalca. To kaže, da lahko donepezilijev klorid in/ali njegovi metaboliti ostanejo v telesu več kot 10 dni.

### Biotransformacija/izločanje

Donepezilijev klorid se v urinu izloča tako nespremenjen kot v obliki številnih metabolitov, ki nastanejo s posredovanjem sistema citokroma P450 in vsi še niso bili določeni.

Po uporabi enega 5 mg odmerka donepezilijevega klorida, označenega s <sup>14</sup>C, je bila radioaktivnost v plazmi, izražena kot odstotek uporabljenega odmerka, prisotna predvsem kot nespremenjeni donepezilijev klorid (30 %), 6-O-desmetildonepezil (11 % - edini metabolit, ki ima podobno aktivnost kot donepezilijev klorid), donepezil-cis-N-oksid (9 %), 5-O-desmetildonepezil (7 %) in glukuronidni konjugat 5-O-desmetildonepezila (3 %).



Približno 57 % celotne aplicirane radioaktivnosti se je pojavilo v urinu (17 % kot nespremenjeni donepezil), 14,5 % pa v blatu, kar kaže, da sta biotransformacija in izločanje v urinu glavni poti izločanja. Dokazov o enterohepatičnem kroženju donepezilijevega klorida in/ali katerega od njegovih metabolitov ni.

Koncentracija donepezilijevega klorida v plazmi upada z razpolovnim časom približno 70 ur.

Spol, rasa in anamneza kajenja nimajo klinično pomembnega vpliva na koncentracijo donepezilijevega klorida v plazmi. Farmakokinetika donepezila pri zdravih starejših preiskovancih in bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo ali bolnikih z vaskularno demenco ni bila formalno raziskana, vendar se je povprečna koncentracija v plazmi pri bolnikih povsem skladala s tisto pri mladih zdravih prostovoljcih.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je bila koncentracija donepezila v stanju dinamičnega ravnovesja povečana: povprečna AUC je bila povečana za 48 % in povprečna  $C_{max}$  za 39 % (glejte poglavje 4.2).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Obsežno testiranje na poskusnih živalih je pokazalo, da ima ta spojina malo drugih učinkov razen želenih farmakoloških učinkov, ki se skladajo z njenim holinergičnim stimulacijskim delovanjem (glejte poglavje 4.9). Donepezil v mutacijskih preizkusih z bakterijskimi celicami in celicami sesalcev ni mutagen. *In vitro* so opažali nekaj klastogenih učinkov pri koncentracijah, ki so bile za celice očitno toksične in so dosegale več kot 3.000-kratno plazemsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja. V mišjem mikrojedrnem modelu *in vivo* niso opazili klastogenih ali drugih genotoksičnih učinkov. V dolgotrajnih študijah karcinogenosti niso niti pri podganah niti pri miših ugotovili znakov onkogenega potenciala.

Donepezilijev klorid ni vplival na plodnost podgan in pri podganah in kuncih ni bil teratogen, je pa nekoliko vplival na mrtvoskotenost in zgodnje preživetje mladičev, če so ga dajali brejim podganam v 50-kratnem človeškem odmerku (glejte poglavje 4.6).

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
hidroksipropilceluloza  
kalijev acesulfamat  
glicin  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
krospovidon (vrsta A)  
mikrokristalna celuloza (E460)  
magnezijev stearat  
rumeni železov oksid (E172) (samo 10 mg tablete)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 mg in 10 mg tablete:

Pretisni omoti s hladno stiskano folijo iz OPA/Alu/PVC -aluminija vsebujejo 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 120 ali 180 orodisperzibilnih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Ireland Limited  
35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irska

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

H/10/00499/001-026

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 09. 2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 23. 11. 2017

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 11. 2022