

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Donepezil Accord 5 mg filmsko obložene tablete  
Donepezil Accord 10 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

#### 5 mg:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje: donepezilijev klorid monohidrat, kar ustreza 5 mg donepezilijevega klorida

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat 98,00 mg

#### 10 mg:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje: donepezilijev klorid monohidrat, kar ustreza 10 mg donepezilijevega klorida

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat 196,00 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

5 mg: Bela do belkasta, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta premera približno 7,14 mm s poševno obrežanimi robovi in z vtisnjnim napisom »5« na eni strani in gladka na drugi strani.

10 mg: Rumena, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta premera približno 8,73 mm z vtisnjnim napisom »10« na eni strani in gladka na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

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

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odrasli in starejši bolniki

Zdravljenje začnite z odmerkom 5 mg/dan (enkrat dnevno odmerjanje). Zdravilo Donepezil Accord je treba jemati peroralno zvečer, tik pred spanjem. V primeru motenj spanja, vključno z neobičajnimi sanjami, nočnimi morami ali nespečnostjo (glejte poglavje 4.8), je mogoče razmisliti o jemanju zdravila Donepezil Accord zjutraj. Odmerek 5 mg/dan je treba vzdrževati vsaj en mesec, da lahko ocenite najzgodnejši klinični odziv na zdravljenje ter da bolnik lahko doseže koncentracije donepezilijevega klorida v stanju dinamičnega ravnovesja. Ko ste po enem mesecu napravili klinično oceno zdravljenja z odmerkom 5 mg/dan, lahko odmerek zdravila Donepezil Accord povečate na 10 mg/dan (enkrat dnevno odmerjanje). Največji priporočljiv dnevni odmerek je 10 mg. Odmerkov, večjih od 10 mg/dan, niso preučevali v kliničnih preskušanjih.

Zdravljenje mora začeti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje pri diagnosticiranju in zdravljenju Alzheimerjeve demence. Diagnozo je treba postaviti v skladu s sprejetimi smernicami (npr. DSM IV, ICD 10). Zdravljenje z donepezilom lahko začnete samo, če je na voljo skrbnik, ki bo redno spremljal vnos zdravil pri bolniku. Vzdrževalno zdravljenje lahko nadaljujete, dokler za bolnika obstaja terapevtska korist. Zato je treba redno ocenjevati klinično korist donepezila. Ko znakov terapevtskega

učinka ni več, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. Individualnega odziva na donepezil ni mogoče predvideti.

Po prenehanju zdravljenja je opaziti postopno izzvenevanje koristnih učinkov zdravila Donepezil Accord.

Okvara ledvic in jeter:

Pri bolnikih z okvaro ledvic lahko sledite podobnemu načrtu odmerjanja, saj to stanje ne vpliva na očistek donepezilijevega klorida.

Zaradi možne povečane izpostavljenosti pri blagi do zmerni okvari jeter (glejte poglavje 5.2), je treba odmerek povečevati glede na toleranco posameznega bolnika za zdravilo. Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravila Donepezil Accord ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

## **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Donepezil Accord je kontraindicirano pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za donepezilijev klorid, piperidinske derivate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

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

Uporaba zdravila Donepezil Accord pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo demenco, drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami spomske prizadetosti (npr. kognitivno poslabšanje, povezano s starostjo) ni bila raziskana.

*Anestezija:* Zdravilo Donepezil Accord lahko kot zaviralec holin-esteraze med anestezijo čezmerno poveča mišično relaksacijo sukcinilholinskega tipa.

*Srčno-žilne bolezni:* Zaradi svojega farmakološkega delovanja imajo lahko zaviralci holin-esteraze vagotonični učinek na srčno frekvenco (npr. bradikardija). Možnost omenjenega delovanja je lahko zlasti pomembna za bolnike z »boleznijo sinusnega vozla« ali drugimi supraventrikularnimi motnjami prevajanja, kot sta sinoatrialni ali atrioventrikularni blok.

Obstajajo poročila o sinkopi in epileptičnih napadih. Pri preiskovanju takšnih bolnikov je treba pomisliti na 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).

*Bolezni prebavil:* Bolnike s povečanim tveganjem za razvoj razjed, npr. tiste z ulkusno boleznijo v anamnezi ali tiste, ki sočasno dobivajo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), je treba spremljati glede simptomov. Vendar pa klinične študije z zdravilom Donepezil Accord niso pokazale povečanja pojavnosti peptične ulkusne bolezni ali krvavitve iz prebavil v primerjavi s placebom.

*Sečila in spolovila:* Holinomimetiki lahko povzročijo zaporo odtekanja urina iz mehurja, čeprav tega v kliničnih preskušanjih z zdravilom Donepezil Accord niso opazili.

*Bolezni živčevja:* Epileptični napadi: Domnevajo, da imajo holinomimetiki potencial za povzročitev generaliziranih konvulzij. Vendar pa so lahko epileptični napadi tudi posledica Alzheimerjeve bolezni. Holinomimetiki lahko potencialno poslabšajo ali izzovejo ekstrapiramidne simptome.

Nevroleptični maligni sindrom (NMS)

- NMS je potencialno življenjsko nevarno stanje, za katerega so značilni hipertermija, mišična togost, avtonomna nestabilnost, spremenjena zavest in zvišane ravni kreatin fosfokinaze v serumu; dodatni znaki so lahko mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna ledvična odpoved;
- o NMS so v povezavi z donepezilom zelo redko poročali, pojavi pa se zlasti pri bolnikih, ki sočasno prejemajo tudi antipsihotike;
- če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na NMS, če se mu nepojasnjeno zviša telesna temperatura brez dodatnih kliničnih znakov NMS, je treba zdravljenje prekiniti.

*Pljučne bolezni:* Zaradi holinomimetičnega delovanja je treba zaviralce holin-esteraze predpisovati previdno bolnikom z astmo ali obstruktivno pljučno boleznijo v anamnezi.

Izogibati se je treba sočasnemu jemanju zdravila Donepezil Accord z drugimi zaviralci acetilholin-esteraze in z agonisti ali antagonistami holinergetičnega sistema.

*Huda okvara jeter:* Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni.

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko pomanjkanja laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Umrljivost v kliničnih preskušanjih vaskularne demence

Izvedene so bile 3 klinične študije, ki so trajale 6 mesecev in so preučevale osebe, ki so izpolnjevale kriterije po NINDS-AIREN za verjetno ali mogočo vaskularno demenco (VaD). Kriteriji NINDS-AIREN so zasnovani za identifikacijo bolnikov, katerih demenca je izključno posledica žilnih vzrokov in izključujejo bolnike z Alzheimerjevo boleznijo. V prvi študiji so bile stopnje umrljivosti 2/198 (1,0 %) pri bolnikih, zdravljenih s 5 mg donepezilijevega klorida, 5/206 (2,4 %) pri bolnikih, zdravljenih z 10 mg donepezilijevega klorida in 7/199 (3,5 %) pri bolnikih, zdravljenih s placebom. V drugi študiji so bile stopnje umrljivosti 4/208 (1,9 %) pri bolnikih, zdravljenih s 5 mg donepezilijevega klorida, 3/215 (1,4 %) pri bolnikih, zdravljenih z 10 mg donepezilijevega klorida in 1/193 (0,5 %) pri bolnikih, zdravljenih s placebom. V tretji študiji so bile stopnje umrljivosti 11/648 (1,7 %) pri bolnikih, zdravljenih s 5 mg donepezilijevega klorida in 0/326 (0 %) pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Stopnja umrljivosti v vseh treh študijah VaD skupaj je bila numerično večja pri skupini, ki je prejela donepeziljev klorid (1,7 %), kot pa pri skupini, ki je prejela placebo (1,1 %). Vendar pa ta razlika ni bila statistično značilna. Večina smrti pri bolnikih, ki so prejeli bodisi donepeziljev klorid, bodisi placebo, se je pojavila zaradi različnih žilnih vzrokov, ki bi jih lahko pričakovali pri tej starejši populaciji z obstoječimi žilnimi boleznimi. Analiza vseh žilnih dogodkov, ki so bili usodni ali pa tudi ne, ni pokazala nobene razlike v pogostosti pojavljanja pri skupini, ki je prejela donepeziljev klorid, glede na skupino, ki je prejela placebo.

V zbranih študijah Alzheimerjeve bolezni (n = 4146) in v primeru, ko so te študije Alzheimerjeve bolezni združili z ostalimi študijami demence, vključno s študijami vaskularne demence (skupen n = 6888), je stopnja umrljivosti v skupinah, ki so prejele placebo, numerično preseгла stopnjo umrljivosti v skupinah, ki so prejele donepeziljev klorid.

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

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)

nekatero antidepresive (npr. citalopram, escitalopram, amitriptilin)  
druge antipsihotike (npr. derivati fenotiazina, sertindol, pimoqid, ziprasidon)  
nekatero antibiotike (npr. klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin)

Donepezilijev klorid in/ali kateri koli izmed njegovih presnovkov ne zavira presnove teofilina, varfarina, cimetidina ali digoksina pri ljudeh. Sočasno jemanje digoksina ali cimetidina ne vpliva na presnovo donepezilijevega klorida. In vitro študije so pokazale, da sta izoenzim citokroma P450 3A4 in v manjši meri 2D6 vključena v presnovo donepezila. Študije medsebojnega delovanja zdravil, ki so bile opravljene in vitro, kažejo, da ketokonazol (zaviralec CYP3A4) in kinidin (zaviralec CYP2D6) zavirata presnovo donepezila. Zato bi lahko ta dva in drugi zaviralci CYP3A4 kot sta itrakonazol in eritromicin ter zaviralci CYP2D6 kot je fluoksetin, lahko zavirali presnovo donepezila. V študiji na zdravih prostovoljcih je ketokonazol povečal povprečne koncentracije donepezila za okoli 30 %. Spodbujevalci encimov kot so rifampicin, fenitoin, karbamazepin in alkohol lahko zmanjšajo koncentracije donepezila. Ker ni znano, kakšna je velikost zaviralnega ali spodbujevalnega učinka, je treba takšne kombinacije zdravil uporabljati previdno. Donepezilijev klorid lahko ovira delovanje zdravil, ki imajo antiholinergični učinek. Pri sočasnem zdravljenju z zdravili, kot so sukcinilholin, drugi zaviralci živčno-mišičnega prenosa, holinergični agonisti ali zaviralci beta receptorjev, ki vplivajo na srčno prevajanje, obstaja možnost sinergističnega delovanja.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Zadostnih podatkov o uporabi donepezila pri nosečnicah ni.

Študije na živalih ne kažejo teratogenega učinka, vendar pa kažejo perinatalno in postnatalno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Donepezilijev klorid Accord se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno.

Dojenje:

Donepezil se izloča v mleko pri podganah. Ni znano, ali se donepezilijev klorid izloča v materino mleko pri ljudeh. Poleg tega študij pri doječih ženskah ni bilo. Zato ženske, ki se zdravijo z donepezilom, ne smejo dojiti.

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

Donepezil ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Demenca lahko zmanjša sposobnost za vožnjo ali poslabša sposobnost upravljanja s stroji. Poleg tega lahko donepezil povzroči utrujenost, omotico in mišične krče, zlasti na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka. Lečeči zdravnik mora redno ocenjevati sposobnost bolnikov, ki jemljejo donepezil, za nadaljnjo vožnjo ali upravljanje z zapletenimi stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

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

Neželeni učinki, o katerih so poročali več kot v posameznem primeru, so naštetih 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 ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		običajen prehlad				

Presnovne in prehranske motnje		anoreksija				
Psihiatrične motnje		halucinacije** agitacija** agresivno vedenje** nenormalne sanje, nočne more**				povečan libido, hiperseksualnost
Bolezni živčevja		sinkopa* omotica nespečnost	epileptični napadi*	ekstrapiramidni simptomi	nevroleptični maligni sindrom (NMS)	plevrototonus (sindrom Pisa)
Srčne bolezni			bradikardija	sinoatrialni blok atrioventrikularni blok		polimorfna ventrikularna tahikardija, vključno s torsade de pointes; podaljšan interval QT na elektrokardiogramu
Bolezni prebavil	driska navzea	bruhanje trebušne motnje	krvavitev iz prebavil želodčna razjeda in razjeda dvanajstnika			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				neppravilno delovanje jeter, vključno s hepatitisom** *		
Bolezni kože in podkožja		izpuščaji 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 serumske koncentracije mišične kreatin-kinaze			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		nezgode, vključno s padci				

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

\*\*Poročila o halucinacijah, nenormalnih sanjah, nočnih morah, agitiranosti in agresivnem vedenju so izginila po zmanjšanju odmerka ali po prekinitvi zdravljenja.

\*\*\*V primeru nepojasnjene motenega delovanja jeter je potrebno razmisliti o ukinitvi uporabe zdravila Donepezil Accord.

\*\*\*\*Rabdomioliza se je pojavila neodvisno od nevroleptičnega malignega sindroma in v tesni časovni povezavi z začetkom zdravljenja z donepezilom ali povečanja njegovega odmerka.

#### 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 **nacionalni center za poročanje**:

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**

Ocenjeni srednji letalni odmerek donepezilijevega klorida po uporabi enkratnega peroralnega odmerka znaša pri miših 45 mg/kg in pri podganah 32 mg/kg, oziroma približno 225-krat in 160-krat toliko, kot znaša največji priporočeni odmerek za človeka, ki je 10 mg na dan. Pri živalih so opažali odmerka odvisne znake holinergične stimulacije, vključno z zmanjšanjem spontanega gibanja, ležanjem na trebuhu, opotekajočo hojo, solzenjem, kloničnim krčem, depresijo dihanja, slinjenjem, miozo, fascikulacijami in znižano temperaturo na površini telesa.

Preveliko odmerjanje zaviralcev holin-esteraze lahko vodi v holinergično krizo, za katero so značilni huda navzea, bruhanje, slinjenje, potenje, bradikardija, hipotenzija, depresija dihanja, kolaps in konvulzije. Mogoča je vedno večja mišična šibkost, ki lahko vodi v smrt, če so prizadete dihalne mišice.

Kot v vsakem primeru prevelikega odmerjanja je potrebno uporabiti splošne podporne ukrepe. Kot antidot pri prevelikem odmerjanju zdravila Donepezil Accord lahko uporabimo terciarne antiholinergike kot je atropin. Priporočljivo je intravensko dajanje atropinijevega sulfata, ki ga titriramo do učinka: začetnemu odmerku, ki znaša 1,0 do 2,0 mg intravensko, sledijo nadaljnji odmerki glede na klinični odziv.

Pri sočasni uporabi drugih holinomimetikov ter kvaternarnih antiholinergikov kot je glikopirolat so poročali o atipičnih odzivih krvnega tlaka in srčne frekvence. Ni znano, ali lahko donepeziljev klorid in/ali njegove presnovke odstranimo z dializo (hemodializa, peritonealna dializa ali hemofiltracija).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Donepeziljev klorid je specifičen in reverzibilen zaviralec acetilholinesteraze, prevladujoče holinesteraze v možganih. *In vitro* donepeziljev klorid več kot 1000-krat močneje zavira ta encim kot butirilholinesterazo, encim, ki je prisoten zlasti zunaj centralnega živčevja.

#### Alzheimerjeva demenca

Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih in so jemali 5 mg ali 10 mg zdravila Donepeziljev klorid Accord v enkratnem dnevnem odmerku, so po odmerku izmerili za 63,6 % in 77,3 % zavrto acetilholinesterazno aktivnost v stanju dinamičnega ravnovesja (merjeno v membranah eritrocitov). Izkazalo se je, da zaviranje acetilholinesteraze (AChE) z donepeziljevim kloridom v rdečih krvničkah sovpada s spremembami v ADAS-Cog, občutljivi lestvici, s katero preiskujemo izbrane vidike kognicije. Niso raziskovali, ali ima donepeziljev klorid potencial spremeniti potek osnovne nevropatologije. Zato ne moremo predpostavljati, da ima zdravilo Donepezil Accord kakršen koli vpliv na napredovanje bolezni.

Učinkovitost zdravljenja z zdravilom Donepezil Accord so raziskovali v štirih s placebom nadzorovanih preskušanjih, od katerih sta dve trajali 6 mesecev, dve pa eno leto.

V 6-mesečnih kliničnih preskušanjih je bila ob zaključku zdravljenja z donepezilom opravljena analiza s kombinacijo treh kriterijev učinkovitosti: ADAS-Cog (merilo kognitivne sposobnosti), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (na pogovoru osnovani zdravnikov vtis sprememb s podatki skrbnika – merilo celotnega delovanja) in lestvice dnevnih aktivnosti, ki je podlestvica Klinične lestvice za ocenjevanje demence (merilo sposobnosti za delovanje v skupnosti, doma, pri hobijih in osebni negi).

Bolnike, ki so izpolnjevali spodaj naštetá merila, smo opredelili kot bolnike, ki se odzivajo na zdravljenje.

Odziv =           izboljšanje ADAS-Cog za vsaj 4 točke  
                      Brez poslabšanja CIBIC +

Brez poslabšanja lestvice dnevnih aktivnosti, ki je podlestvica Klinične lestvice za ocenjevanje demence

	% odziva	
	Populacija, ki smo jo nameravali zdraviti n = 365	Ocenjena populacija n = 352
Skupina, ki je prejela placebo	10 %	10 %
Skupina, ki je prejela zdravilo Donepezil Accord 5 mg tablete	18 %*	18 %*
Skupina, ki je prejela zdravilo Donepezil Accord 10 mg tablete	21 %*	22 %**

\* p<0,05

\*\* p<0,01

Zdravilo Donepezil Accord je povzročilo od odmerka odvisno, statistično značilno povečanje odstotka bolnikov, za katere so presodili, da se odzivajo na zdravljenje.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### **Absorpcija:**

Največje plazemske koncentracije so dosežene približno 3 do 4 ure po peroralnem dajanju zdravila. Plazemske koncentracije in površina pod krivuljo se povečujejo sorazmerno z odmerkom. Terminalna dispozijska razpolovna doba znaša približno 70 ur, zato večkratno jemanje enkratnih dnevnih odmerkov povzroči postopno približevanje stanju dinamičnega ravnovesja. Približno stanje dinamičnega ravnovesja dosežemo v 3 tednih po začetku zdravljenja. Ko je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo, se plazemske koncentracije donepezilijevega klorida in z njimi povezana farmakodinamična aktivnost tekom dneva le malo spreminjajo.

Hrana ni vplivala na absorpcijo donepezilijevega klorida.

### **Porazdelitev:**

Donepezilijev klorid je v približno 95 % vezan na človeške plazemske beljakovine. Vezava aktivnega presnovka 6-O-desmetil donepezila na plazemske beljakovine ni znana. Porazdelitve donepezilijevega klorida v različnih telesnih tkivih niso dokončno raziskali. Vendar pa je v študiji masnega ravnotežja, ki so jo izvedli na zdravih moških prostovoljcih, 240 ur po dajanju enkratnega 5 mg odmerka donepezilijevega klorida, označenega s <sup>14</sup>C, ostalo približno 28 % označevalca neizločenega. To nakazuje, da lahko donepezilijev klorid in/ali njegovi presnovki ostanejo v telesu več kot 10 dni.

**Biotransformacija/izločanje:** Donepezilijev klorid se izloča z urinom v nespremenjeni obliki in v obliki številnih presnovkov, ki nastanejo s pomočjo sistema citokroma P450. Vsi ti presnovki še niso bili prepoznani. Po dajanju enkratnega 5-mg odmerka donepezilijevega klorida, označenega s <sup>14</sup>C, je bila plazemska radioaktivnost, izražena kot odstotek danega odmerka, v glavnem prisotna v obliki nespremenjenega donepezilijevega klorida (30 %), 6-O-desmetil donepezila (11 % - edini presnovek, ki kaže podobno aktivnost kot donepezilijev klorid), donepezil-cis- N-oksida (9 %), 5-O-desmetil donepezila (7 %) in glukoronidnega konjugata 5-O-desmetil donepezila (3 %). Približno 57 % celotne radioaktivnosti, ki so jo prejele poskusne osebe, se je izločilo z urinom (17 % kot nespremenjeni



donepezil), 14,5 % pa z blatom, kar kaže na to, da sta biotransformacija in izločanje z urinom glavni poti izločanja. Ni dokazov, ki bi kazali na enterohepatično recirkulacijo donepezilijevega klorida in/ali katerega koli njegovega presnovka.

Plazemske koncentracije donepezila se zmanjšujejo z razpolovnim časom, ki znaša približno 70 ur. Spol, rasa in kajenje v anamnezi nimajo klinično pomembnega vpliva na plazemske koncentracije donepezilijevega klorida. Farmakokinetika donepezila pri zdravih starejših osebah, bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo ali bolnikih z vaskularno demenco ni bila uradno raziskana. Vendar pa so bile povprečne plazemske koncentracije skladne s tistimi pri mladih zdravih prostovoljcih.

Bolniki z blago do zmerno okvaro jeter so imeli povečane koncentracije donepezila v stanju dinamičnega ravnovesja; povprečen AUC je bil povečan za 48 % in povprečen C<sub>max</sub> za 39 % (glejte poglavje 4.2).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Obsežni testi na poskusnih živalih so pokazali, da ima ta spojina poleg zelenih farmakoloških učinkov, ki se skladajo z njenim holinergičnim spodbujevalnim delovanjem, malo drugih učinkov (glejte poglavje 4.9). Donepezil ni bil mutagen v mutacijskih poskusih na bakterijskih celicah in celicah sesalcev. *In vitro* so opazili nekatere klastogene učinke pri koncentracijah, ki so bile očitno toksične za celice in so bile več kot 3000-krat večje od plazemskih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja. V mišjem mikrojedrnem modelu *in vivo* niso opazili klastogenih ali drugih genotoksičnih učinkov. V dolgotrajnih študijah kancerogenosti pri podganah ali miših ni bilo dokazov o onkogenem potencialu.

Donepeziljev klorid ni vplival na plodnost pri podganah in ni bil teratogen pri podganah ali kuncih, vendar pa je imel rahel vpliv na mrtvorojenost in na zgodnje preživetje mladičev, kadar so ga dajali brejim podganam v odmerku, ki je bil 50-krat večji, kot so odmerki pri človeku (glejte poglavje 4.6).

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete:

laktoza monohidrat  
koruzni škrob  
mikrokristalna celuloza  
nizko substituirana hidroksipropil celuloza  
magnezijev stearat

#### Obloga tablete

##### 5 mg

hipromeloza (E464)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 400  
smukec (E553b)

##### 10 mg

hipromeloza (E464)  
makrogol 400  
smukec (E553b)  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

### 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**

Pretisni omot PVC/alu in plastenka HDPE s polipropilensko zaporko in tesnilnim zamaškom.

Velikosti pakiranj:

Plastenke HDPE: 100 tablet

Pretisni omot PVC/alu: 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 in 120 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**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7

Warszawa, 02-677

Poljska

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

H/12/00496/001-022

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

Datum prve odobritve: 03.01.2012

Datum zadnjega podaljśanja: 01.04.2016

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

03.11.2022