

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Donepezil Pliva 5 mg filmsko obložene tablete

Donepezil Pliva 10 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg donepezilijevega klorida (v obliki monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg donepezilijevega klorida (v obliki monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 57 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 114 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Donepezil Pliva 5 mg filmsko obložene tablete so bele do skoraj bele, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako »DN 5« na eni strani.

Donepezil Pliva 10 mg filmsko obložene tablete so rumene, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako »DN 10« na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Donepezil Pliva filmsko obložene tablete je indicirano za simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude Alzheimerjeve demence.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

#### *Odrasli/starejši*

Zdravljenje se začne z odmerkom 5 mg/dan (odmerjanje enkrat dnevno). Odmerek 5 mg/dan je treba vzdrževati vsaj en mesec, da je mogoče ovrednotiti najzgodnejše klinične odzive na zdravljenje in da se vzpostavi ustaljena koncentracija donepezilijevega klorida. Po enomesečnem kliničnem ovrednotenju zdravljenja z odmerkom 5 mg/dan se lahko odmerek donepezilijevega klorida poveča na 10 mg/dan (odmerjanje enkrat dnevno). Največji priporočeni dnevni odmerek je 10 mg. Odmerkov, večjih od 10 mg/dan, v kliničnih preskušanjih niso preučevali.

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju Alzheimerjeve demence. Pri postavljanju diagnoze se je treba ravnati po veljavnih smernicah (npr. DSM IV, ICD 10). Zdravljenje z donepezilijevim kloridom se sme začeti samo, če ima bolnik na voljo negovalca, ki bo redno preverjal njegovo jemanje zdravila. Vzdrževalno zdravljenje se lahko nadaljuje, dokler je terapevtsko koristno za bolnika. Zato je treba klinično korist donepezilijevega klorida redno ocenjevati.

Če ni več dokazov o terapevtskem učinku, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja. Odziva posameznikov na zdravljenje z donepezilijevim kloridom ni mogoče predvideti.

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

*Bolniki z okvaro ledvic in jeter*

Bolnikom z okvaro ledvic se lahko predpisuje podoben režim odmerjanja, ker ta bolezen ne vpliva na očistek donepezilijevega klorida.

Zaradi možnega povečanja izpostavljenosti pri blagi do zmerni okvari jeter (glejte poglavje 5.2) je treba odmerek povečevati skladno s tem, kako posamezni bolniki prenašajo zdravilo. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

*Pediatrična populacija*

Uporaba donepezilijevega klorida pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let se ne priporoča.

Način uporabe

Bolnik mora vzeti donepezilijev klorid 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 Donepezil Pliva zjutraj.

**4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na donepezilijev klorid, derivate piperidina ali katero koli pomožno snov v zdravilu, navedeno v poglavju 6.1.

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Uporabe donepezilijevega klorida pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo demenco, drugimi vrstami demence ali drugimi vrstami motenj spomina (na primer s starostnim poslabšanjem kognitivnih sposobnosti) niso raziskali.

*Anestezija*

Donepezilijev klorid, ki je zaviralec holin-esteraze, lahko poveča učinke mišičnih relaksantov (sukcinilholinov) med anestezijo.

*Bolezni srca in ožilja*

Zaviralci holin-esteraze imajo lahko zaradi svojega farmakološkega delovanja vagotonične učinke na srčno frekvenco (povzročijo na primer bradikardijo). Ta možnost je posebej pomembna pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali drugimi nadpreklatnimi motnjami srčnega prevajanja, kot sta sinoatrialni ali atrioventrikularni blok.

Poročali so o primerih sinkope in konvulzij. Pri diagnostični obravnavi tovrstnih 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).

*Bolezni prebavil*

Bolnike s povečanim tveganjem za nastajanje razjed, na primer tiste z anamnezo ulkusne bolezni ali bolnike, ki sočasno jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila, je treba spremljati zaradi morebitnih simptomov. Vendar klinične študije z donepezilijevim kloridom niso pokazale večje incidence peptičnih razjed ali gastrointestinalnih krvavitev v primerjavi s placebom.

*Bolezni spolovil in sečil*

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

#### *Bolezni živčevja*

Konvulzivni napadi: domnevajo, da imajo holinomimetiki nekaj potenciala za povzročanje generaliziranih konvulzij, vendar so lahko konvulzivni napadi tudi izraz Alzheimerjeve bolezni.

Holinomimetiki lahko morda poslabšajo ali izzovejo ekstrapiramidne simptome.

#### *Nevroleptični maligni sindrom (NMS)*

Nevroleptični sindrom (NMS) je stanje, ki lahko ogrozi življenje, za katerega so značilni hipertermija, mišična rigidnost, nestabilnost avtonomnega živčevja, spremenjeno stanje zavesti in zvišan nivo kreatin serumske fosfokinaze, so zelo redko poročali, pojavi pa se zlasti pri bolnikih, ki sočasno prejemajo tudi antipsihotike.. Dodatni znaki lahko vključujejo mioglobinurijo (rabdomiolizo) in akutno odpoved ledvic. Če se bolniku pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na NMS, ali ima nepojasnjeno visoko vročino brez dodatnih kliničnih izražanj NMS, je treba zdravljenje prekiniti.

#### *Pljučne bolezni*

Bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni je treba zaviralce holin-esteraze zaradi holinomimetičnega delovanja predpisovati previdno.

Sočasno predpisovanje donepezilijevega klorida z drugimi zaviralci acetilholin-esteraze in agonisti ali antagonistami holinergičnega sistema se odsvetuje.

#### *Huda okvara jeter*

Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

#### *Umrljivost v kliničnih preskušanjih pri vaskularni demenci*

Izvedli so tri šestmesečna klinična preskušanja pri osebah, ki so izpolnjevale merila Narodnega inštituta za nevrološke motnje in možgansko kap (NINDS) in Mednarodnega združenja za raziskave in izobraževanje v nevrologiji (AIREN) za verjetno ali možno vaskularno demenco. Merila NINDS-AIREN so zasnovana tako, da odkrivajo bolnike, pri katerih je do demence prišlo zgolj iz žilnih vzrokov in izključujejo bolnike z Alzheimerjevo boleznijo. V prvi študiji je bila pri 5 mg odmerku donepezilijevega klorida umrljivost 2/198 (1,0 %), pri 10 mg odmerku donepezilijevega klorida 5/206 (2,4 %) in pri placebu 7/199 (3,5 %). V drugi študiji je bila pri 5 mg odmerku donepezilijevega klorida umrljivost 4/208 (1,9 %), pri 10 mg odmerku donepezilijevega klorida 3/215 (1,4 %) in pri placebu 1/193 (0,5 %). V tretji študiji so pri 5 mg odmerku donepezilijevega klorida opazili umrljivost 11/648 (1,7 %) in pri placebu 0/326 (0 %). V treh študijah verjetne ali možne vaskularne demence skupaj je bila skupna stopnja umrljivosti v skupini donepezilijevega klorida (1,7 %) številčno večja kot v skupini placeba (1,1 %), vendar razlika ni bila statistično značilna. Kot kaže, je večina smrtnih primerov pri bolnikih, ki so jemali donepezilijev klorid ali placebo, posledica različnih žilnih vzrokov, kar je pri tovrstnih starejših bolnikih z že obstoječo žilno boleznijo pričakovano. Analiza vseh resnih žilnih dogodkov s smrtnim izidom ali brez njega ni pokazala razlik v pojavnosti med bolniki, ki so jemali donepezilijev klorid, in bolniki, ki so jemali placebo.

Ko so združili študije Alzheimerjeve bolezni (n = 4146) in ko so te študije združili še z drugimi študijami vaskularne demence (n = 6888), je umrljivost v skupini s placebom številčno preseгла umrljivost v skupinah z donepezilijevim kloridom.

#### Pomožne snovi

##### *Laktoza*

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

##### *Natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto kar v bistvu pomeni 'brez natrija'

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

Donepeziljev klorid in/ali njegovi metaboliti ne zavirajo presnove teofilina, varfarina, cimetidina ali digoksina pri ljudeh. Sočasna uporaba digoksina ali cimetidina ne vpliva na presnovo donepeziljevega klorida.

Študije *in vitro* so pokazale, da pri presnovi donepeziljevega klorida sodelujeta izoenzima citokroma P450 – 3A4 in v manjši meri 2D6. V študijah medsebojnega delovanja *in vitro* sta ketokonazol in kinidin, zaviralca encimov citokroma P450 3A4 oziroma 2D6, zavirala presnovo donepeziljevega klorida. Ti zdravili in drugi zaviralci CYP3A4, na primer itrakonazol in eritromicin, ter zaviralci CYP2D6, na primer fluoksetin, torej lahko zavirajo presnovo donepeziljevega klorida. V študiji pri zdravih prostovoljcih je ketokonazol povečal povprečno koncentracijo donepeziljevega klorida za približno 30 %.

Induktorji encimov, kot so rifampicin, fenitoin, karbamazepin in alkohol, lahko zmanjšajo koncentracijo donepeziljevega klorida. Ker stopnja zaviralnega oz. indukcijskega učinka ni znana, je treba takšne kombinacije zdravil uporabljati previdno.

Donepeziljev klorid lahko medsebojno deluje z zdravili, ki delujejo antiholinergično. Lahko tudi deluje sinergistično, če se sočasno predpisuje z zdravili, kot so sukcinilholin, drugi živčnomišični blokatorji, holinergični agonisti ali zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, ki vplivajo na srčno prevajanje.

#### ***Pediatrična populacija***

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

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 antidepresivo (npr. citalopram, escitalopram, amitriptilin)

druge antipsihotike (npr. derivati fenotiazina, sertindol, pimoqid, ziprasidon)

nekatero antibiotiko (npr. klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin)

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

O uporabi donepeziljevega klorida pri nosečnicah ni zadostnih podatkov.

Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka, opažali pa so perinatalno in postnatalno toksičnost (glejte poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti). Morebitno tveganje za ljudi ni znano.

Donepeziljev klorid se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nedvomno nujno.

##### Dojenje

Donepeziljev klorid se pri podganah izloča v materino mleko. Ni znano, ali se donepeziljev klorid izloča v materino mleko tudi pri ljudeh; raziskav na doječih ženskah ni bilo izvedenih. Zato bolnice, ki jemljejo donepeziljev klorid, ne smejo dojiti.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

Demenca lahko zmanjša sposobnost za vožnjo ali sposobnost za upravljanje strojev. Poleg tega lahko donepezilijev klorid povzroča utrujenost, omotico in mišične krče, predvsem na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka. Lečeči zdravnik mora redno ocenjevati, ali so bolniki, ki se zdravijo z donepezilijevim kloridom, še vedno sposobni voziti in upravljati zapletene stroje.

#### 4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki so diareja, mišični krči, utrujenost, navzeja, bruhanje in nespečnost.

V preglednici so po organskih sistemih in pogostnosti naštetih neželeni učinki, o katerih so poročali večkrat kot samo pri posameznih bolnikih. Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostost (ni je 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** agitacija** agresivno vedenje** nenormalne sanje in nočne more**				zvečanje libida, hiperseksualnost
Bolezni živčevja		sinkopa* omotica nespečnost	konvulzivni napad*	ekstrapiramidni simptomi	nevroleptični maligni sindrom	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	diareja navzeja	bruhanje nelagodje v trebuhu	krvavitev v prebavilih razjede na želodcu in dvanajstniku, hipersekrecija slin			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				nepravilno delovanje jeter, vključno s hepatitisom***		
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj pruritis				
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči			rabdomioliza****	
Bolezni sečil		urinska inkontinenca				

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	glavobol	utrujenost bolečine				
Preiskave			rahlo povečanje koncentracije mišične kreatin-kinaze v serumu			
Poškodbe in zastrupitve		nezgode, vključno s padci				

\* Pri diagnostični obravnavi bolnikov s sinkopami ali konvulzijami je treba upoštevati možnost srčnega bloka ali dolgih sinusnih pavz (glejte poglavje 4.4).

\*\* Halucinacije, nenormalne sanje, nočne more, agitacija in agresivno vedenje so izginili po zmanjšanju odmerka ali opustitvi zdravljenja.

\*\*\* V primerih nepojasnjene nepravilnega delovanja jeter je treba razmisliti o opustitvi uporabe donepezilijevega klorida.

\*\*\*\* Poročali so o pojavu rhabdomiolize, 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

Ocenjeni povprečni smrtni odmerek donepezilijevega klorida po zaužitju enega peroralnega odmerka pri miših je 45 mg/kg, pri podganah pa 32 mg/kg, kar je približno 225-kratni oziroma 160-kratni največji priporočeni odmerek za ljudi, t.j. 10 mg dnevno. Pri živalih so opazili od odmerka odvisne znake holinergične stimulacije, ki so zajemali zmanjšanje spontanega gibanja, ležanje na trebuhu, opotekajočo hojo, solzenje, klonične konvulzije, depresijo dihanja, slinjenje, miozo, fascikulacijo in znižano temperaturo telesne površine.

Preveliko odmerjanje zaviralcev holin-esteraze lahko povzroči holinergično krizo, za katero so značilni huda navzeja, bruhanje, slinjenje, znojenje, bradikardija, hipotenzija, depresija dihanja, kolaps in konvulzije. Možno je napredovanje mišične šibkosti, kar lahko povzroči smrt, če zajame dihalne mišice.

Kot pri vsakem prevelikem odmerjanju je treba uvesti splošne podporne ukrepe. Kot antidot pri prevelikem odmerjanju donepezilijevega klorida se lahko uporabijo terciarni antiholinergiki, na primer atropin. Priporoča se intravenska uporaba atropinijevega sulfata, ki se titrira glede na učinek: začetni odmerek je 1,0 mg do 2,0 mg i.v., poznejši odmerki pa se določijo glede na klinični odziv. Pri drugih holinomimetikih so opazili atipične odzive krvnega tlaka in srčne frekvence, ko so jih bolniki jemali sočasno s kvaternimi antiholinergiki, kot je glikopiroilat. Ni znano, ali je mogoče donepezilijev klorid oziroma njegove metabolite 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 acetilholin-esteraze, prevladujoče holinesteraze v možganih. *In vitro* donepezilijev klorid več kot 1000-krat močneje zavira ta encim kot butirilholin-esterazo, encim, ki je prisoten predvsem zunaj osrednjega živčevja.

#### *Alzheimerjeva demenca*

Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih, je uporaba enkratnih dnevni odmerkov 5 mg ali 10 mg donepezila v stanju dinamičnega ravnovesja povzročila zaviranje acetilholin-esteraze (merjene v membranah eritrocitov) za 63,6 % (5 mg) oziroma 77,3 % (10 mg), merjeno po zaužitju odmerka. Dokazali so, da je zaviranje acetilholin-esteraze, ki ga povzroča donepezilijev klorid, v eritrocitih medsebojno povezano s spremembami po ADAS-Cog, občutljivi lestvici za preiskavo izbranih vidikov kognicije. Možnosti, da bi donepezilijev klorid spremenil potek osnovne nevropatologije, niso raziskovali. Zato ni mogoče domnevati, da donepezil kakorkoli vpliva na napredovanje bolezni.

Učinkovitost zdravljenja demence Alzheimerjevega tipa z donepezilijevim kloridom so raziskali v štirih s placebom nadzorovanih preskušanjih, od katerih sta bili dve šestmesečni in dve enoletni.

V šestmesečnem kliničnem preskušanju so učinkovitost donepezilijevega klorida analizirali po zaključku zdravljenja s kombinacijo treh meril: podlestvice ADAS-Cog (merilo kognitivne sposobnosti), *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input* – zdravnikovega vtisa o spremembah na podlagi pogovora in po opisu negovalca (merilo celotnega funkcioniranja) in *Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale* – lestvice aktivnosti v vsakodnevem življenju, ki je podlestvica klinične lestvice za ocenjevanje demence (merilo sposobnosti delovanja v skupnosti, doma, pri konjičkih in osebni negi).

Za bolnike, ki so izpolnili spodaj naštetá merila, je veljalo, da so se odzvali na zdravljenje.

odziv =                   izboljšanje po ADAS-Cog za vsaj 4 točke  
brez poslabšanja po CIBIC +  
brez poslabšanja aktivnosti v vsakodnevem življenju, podlestvice klinične  
lestvice za ocenjevanje demence

	odziv (%)	
	populacija z namenom zdravljenja n = 365	ocenjena populacija n = 352
skupina s placebom	10 %	10 %
skupina s 5 mg donepezila	18 % *	18 % *
skupina z 10 mg donepezila	21 % *	22 % **

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

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

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija



Največje koncentracije v plazmi so dosežene približno 3 do 4 ure po peroralnem jemanju. Koncentracija v plazmi in površina pod krivuljo se povečujeta sorazmerno z odmerkom. Končni dispozicijski razpolovni čas je približno 70 ur. Z večkratnim odmerjanjem enkrat dnevno se postopoma približamo stanju dinamičnega ravnovesja. Približno stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v treh tednih zdravljenja. Ko je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo, se koncentracija donepezilijevega klorida v plazmi in s tem povezano farmakodinamično delovanje čez dan le malo spreminjata.

Hrana ne vpliva na absorpcijo donepezilijevega klorida.

#### Porazdelitev

Približno 95 % donepezilijevega klorida se veže na beljakovine v človeški plazmi. Ni znano, kakšna je vezava aktivnega metabolita 6-O-desmetildonepezila na beljakovine v plazmi. Porazdelitve donepezilijevega klorida v različnih telesnih tkivih še niso dokončno raziskali. V študiji masnega ravnovesja, opravljeni pri zdravih moških prostovoljcih, je 240 ur po uporabi enkratnega 5 mg odmerka donepezilijevega klorida, označenega s  $^{14}\text{C}$ , ostalo neizločenega približno 28 % označevalca. To kaže, da lahko donepezilijev klorid in/ali njegovi metaboliti ostanejo v telesu dlje kot 10 dni.

#### Biotransformacija/izločanje

Donepezilijev klorid se v urinu izloča nespremenjen in v obliki številnih metabolitov, ki nastanejo s posredovanjem sistema citokroma P450. Vseh metabolitov še niso identificirali. Po jemanju enkratnega 5 mg odmerka donepezilijevega klorida, označenega s  $^{14}\text{C}$ , je bila radioaktivnost v plazmi, izražena kot odstotek uporabljenega odmerka, prisotna predvsem kot nespremenjeni donepezilijev klorid (30 %), 6-O-desmetildonepezil (11 %; edini metabolit, ki je aktiven podobno kot donepezilijev klorid), donepezil-cis-N-oksidi (9 %), 5-O-desmetildonepezil (7 %) in glukuronidni konjugat 5-O-desmetildonepezila (3 %). Približno 57 % skupne aplicirane radioaktivnosti so zasledili v urinu (17 % v obliki nespremenjenega donepezila) in 14,5 % v blatu, kar kaže, da sta biološka transformacija in izločanje z urinom glavni poti izločanja. Ni dokazov o enterohepatični recirkulaciji donepezilijevega klorida in/ali kateregakoli metabolita.

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

Spol, rasa in anamneza kajenja nimajo klinično pomembnega vpliva na koncentracijo donepezilijevega klorida v plazmi. Farmakokinetike donepezilijevega klorida pri zdravih starostnikih ali bolnikih z Alzheimerjevo demenco ali vaskularno demenco niso formalno preučevali, vendar je bila povprečna koncentracija v plazmi pri bolnikih zelo podobna tisti pri zdravih mladih prostovoljcih.

Bolniki z blago do zmerno okvaro jeter imajo povečano koncentracijo donepezilijevega klorida v stanju dinamičnega ravnovesja: povprečna vrednost AUC je bila večja za 48 % in povprečna vrednost C<sub>max</sub> za 39 % (glejte poglavje 4.2).

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

Obširna testiranja na poskusnih živalih so pokazala, da ima ta spojina malo drugih učinkov razen zelenih farmakoloških učinkov, ki so skladni z njenim holinergičnim stimulacijskim delovanjem (glejte poglavje 4.9). Donepezilijev klorid ni bil mutagen v mutacijskih preizkusih z bakterijskimi celicami in celicami sesalcev. *In vitro* so opazili nekaj klastogenih učinkov pri koncentracijah, ki so bile očitno toksične za celice in so presegle 3000-kratno koncentracijo v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja. V mišjem mikrojedrnem modelu *in vivo* niso opazili klastogenih ali drugih genotoksičnih učinkov. V dolgotrajnih študijah karcinogenosti pri podganah in miših niso ugotovili znakov onkogenega potenciala.

Donepezilijev klorid nima učinkov na plodnost podgan. Pri podganah ali kuncih ni bil teratogen, vendar je imel blag vpliv na mrtvoskotenost in zgodnje preživetje mladičev, ko so brejim podganam dajali 50-kratni človeški odmerek (glejte poglavje 4.6).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

## 6.1 Seznam pomožnih snovi

### Jedro tablete

koruzni škrob  
laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
magnezijev stearat.

### Filmska obloga

*Donepezil Pliva 5 mg filmsko obložene tablete*  
Belo barvilo Opadry II OY-L-28900, ki vsebuje:  
laktozo monohidrat  
hipromelozo 15cp  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 4000

*Donepezil Pliva 10 mg filmsko obložene tablete*  
Rumeno barvilo Opadry II 31F32561, ki vsebuje:  
laktozo monohidrat  
hipromelozo 15cp  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 4000  
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 omoti iz 25 µm OPA, 45 µm aluminija, 60 µm PVC in aluminija.  
Velikosti pakiranj: 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ali 120 tablet.  
Koledarsko pakiranje: 7, 28, 56, 84 ali 98 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

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija

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

H/11/00500/001-030

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

Datum prve odobritve: 08.03.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 06.12.2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

26. 10. 2022