

1.3.1 POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Donesyn 10 mg filmsko obložene tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10,44 mg donepezilijevega klorida monohidrata, kar ustreza 10 mg donepezilijevega klorida, kar ustreza 9,12 mg donepezila.

Pomožne snovi z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 182 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Rumene, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z reliefno oznako „D9EI“ na eni in „10“ na drugi strani.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in starejši

Zdravljenje začnemo z odmerkom 5 mg/dan (odmerjanje enkrat na dan). Odmerek 5 mg/dan je treba vzdrževati vsaj en mesec, saj to omogoči ovrednotenje najzgodnejših kliničnih odzivov na zdravljenje in vzpostavitev ravnovesne koncentracije donepezilijevega klorida. Po enomesečnem kliničnem vrednotenju zdravljenja s 5 mg/dan lahko odmerek donepezilijevega klorida povečamo na 10 mg/dan (odmerjanje enkrat na dan). Največji priporočeni dnevni odmerek je 10 mg. Odmerki, večji od 10 mg/dan, v kliničnih preskušanjih niso bili raziskani.

Za odmerke, ki jih ni mogoče doseči s to jakostjo, so na voljo druge jakosti tega zdravila.

Zdravljenje mora vpeljati 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 lahko uvede le, če ima bolnik skrbnika, ki bo redno nadzoroval jemanje zdravila. Vzdrževalno zdravljenje lahko traja dokler za bolnika še obstaja terapevtska korist, zato je treba klinične koristne učinke donepezilijevega klorida redno preverjati. Ko znakov terapevtskega učinka ni več, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Individualnega odziva na donepezilijev klorid ni mogoče predvideti.

Po prekinitvi zdravljenja koristni učinki donepezilijevega klorida postopoma izzvenijo.

Okvara ledvic ali jeter

Pri bolnikih z okvaro ledvic je mogoče uporabiti podobno odmerno shemo, 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

Uporaba zdravila Donesyn pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

Način uporabe

Zdravilo Donesyn filmsko obložene tablete mora bolnik zaužiti zvečer, tik preden gre spat.

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, piperidinske derivate ali katero od pomožnih snovi, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Anestezija

Verjetno je, da donepezilijev klorid kot inhibitor holinesteraze med anestezijo čezmerno poveča mišično relaksacijo suksinilholinskega tipa.

Bolezni srca in ožilja

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

Opisani so primeri sinkope in epileptičnih napadov. Pri diagnostični obravnavi takšnih bolnikov je treba upoštevati možnost srčnega bloka ali dolgih sinusnih pavz.

V obdobju trženja so poročali o podaljšanju intervala QTc in torsade de pointes (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Previdnost je potrebna pri bolnikih z obstoječim podaljšanjem intervala QTc ali z družinsko anamnezo podaljšanega intervala QTc, pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na interval QTc, ali pri bolnikih z boleznijo srca (npr. dekompenziranim srčnim popuščanjem, nedavnim miokardnim infarktom, bradikardijo) ali motnjami elektrolitov (hipokaliemijo, hipomagnezijo). Morda bo potrebno klinično spremljanje (EKG).

Bolezni prebavil

Bolnike, ki imajo višje tveganje nastanka ulkusov (npr. bolnike z anamnezo ulkusne bolezni ali bolnike, ki sočasno jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila), je treba nadzirati glede simptomov. Vendar pa klinične študije donepezilijevega klorida niso pokazale večje pojavnosti ulkusne bolezni ali gastrointestinalnih krvavitev v primerjavi s placebom.

Sečila in spolovila

Holinomimetiki lahko ovirajo odtekanje iz mehurja, vendar tega med kliničnimi preskušnji donepezilijevega klorida niso opazili.

Bolezni živčevja

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

Holinomimetiki morda lahko izzovejo ekstrapiramidne simptome ali jih poslabšajo.

Nevroleptični maligni sindrom (NMS)

Po poročanjih se NMS, stanje, ki potencialno lahko ogroža življenje, zanj pa so značilni hipertermija, mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost, motnje zavesti in zvišana vrednost kreatin kinaze v serumu, v povezavi z donepezilom pojavlja zelo redko, predvsem pri bolnikih, ki so sočasno prejeli tudi antipsihotike. Dodatni znaki so lahko mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna ledvična odpoved. Če bolnik razvije znake in simptome, ki kažejo na NMS, ali ima nerazložljivo visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih manifestacij za NMS, je treba zdravljenje prekiniti.

Pljučne bolezni

Bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni je treba inhibitorje holinesteraze zaradi holinomimetičnega delovanja predpisovati previdno.

Izogibati se je treba sočasni uporabi donepezilijevega klorida z drugimi inhibitorji acetilholinesteraze in z agonisti ali antagonistami holinergičnega sistema.

Huda okvara jeter

Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni.

Smrtnost v kliničnih študijah vaskularne demence

Opravljen so bili tri 6-mesečna klinična preskušanja pri preiskovancih, ki so ustrezali kriterijem NINDS-AIREN za verjetno oz. možno vaskularno demenco. Kriteriji NINDS-AIREN so namenjeni odkrivanju bolnikov, pri katerih se zdi, da je demenca povezana izključno s spremembami ožilja, ter izključevanju bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo. V prvi študiji so bile stopnje smrtnosti naslednje: 2/198 (1,0 %) v

skupini, ki je prejela 5 mg donepezilijevega klorida, 5/206 (2,4 %) v skupini, ki je prejela 10 mg donepezilijevega klorida, in 7/199 (3,5 %) v skupini, ki je prejela placebo. V drugi študiji so bile stopnje smrtnosti naslednje: 4/208 (1,9 %) v skupini, ki je prejela 5 mg donepezilijevega klorida, 3/215 (1,4 %) v skupini, ki je prejela 10 mg donepezilijevega klorida, in 1/193 (0,5 %) v skupini, ki je prejela placebo. V tretji študiji so bile stopnje smrtnosti naslednje: 11/648 (1,7 %) v skupini, ki je prejela 5 mg donepezilijevega klorida, in 0/326 (0 %) v skupini, ki je prejela placebo. Ko so združili stopnje smrtnosti vseh treh študij vaskularne demence, je bila stopnja smrtnosti pri bolnikih, ki so prejeli donepeziljev klorid (1,7 %), številčno višja kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (1,1 %), vendar ta razlika ni bila statistično značilna. Večina bolnikov, ki so prejeli bodisi donepeziljev klorid bodisi placebo, je umrla zaradi različnih vzrokov, povezanih z ožiljem, kar je pričakovano v tej populaciji starostnikov z osnovno boleznijo ožilja. V analizi vseh resnih dogodkov, povezanih z ožiljem, ki so imeli smrtni izid ali ne, so ugotovili, da ni bilo razlike v pojavnosti teh dogodkov med skupino, ki je prejela donepeziljev klorid, in skupino, ki je prejela placebo.

Ko so združili študije Alzheimerjeve bolezni (n=4146) in ko so slednjim pridružili druge študije demence (skupni n=6888), je stopnja smrtnosti v skupinah, ki so prejemale placebo, številčno presegala stopnjo smrtnosti v skupinah, ki so prejemale donepeziljev klorid.

Pomožne snovi:

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Študije *in vitro* so pokazale, da pri presnovi donepezilijevega klorida sodelujeta izoenzim 3A4 citokroma P450 in v manjši meri izoenzim 2D6. Opravljene *in vitro* študije medsebojnega delovanja zdravil kažejo, da ketokonazol (zaviralec CYP3A4) in kinidin (zaviralec CYP2D6) zavirata presnovo donepezilijevega klorida. To pomeni, da bi lahko presnovo donepezilijevega klorida zavirali ta in drugi zaviralci CYP3A4, npr. itraconazol in eritromicin, in zaviralci CYP2D6, npr. fluoksetin.

V študiji na zdravih prostovoljcih je ketokonazol povprečno koncentracijo donepezilijevega klorida povečal za približno 30 %.

Induktorji encimov, npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin in alkohol, lahko zmanjšajo koncentracijo donepezilijevega klorida. Ker izrazitost inhibicijskega oz. induksijskega učinka ni znana, je treba takšne kombinacije zdravil uporabljati previdno.

Donepeziljev klorid lahko ovira delovanje antiholinergičnih zdravil. Obstaja tudi možnost sinergističnega delovanja med sočasnim zdravljenjem z zdravili, kot so suksinilholin, drugi živčnomišični blokatorji ali pa holinergični agonisti ali zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, ki vplivajo na srčno prevajanje.

Za donepezil so poročali o primerih podaljšanja intervala QTc in torsade de pointes. Pri uporabi donepezila v kombinaciji z drugimi zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc, je potrebna previdnost, morda bo potrebno tudi klinično spremljanje (EKG). Primeri zajemajo:

antiaritmike razreda IA (npr. kinidin)

antiaritmike razreda III (npr. amiodaron, sotalol)

nekatero antidepresivo (npr. citalopram, escitalopram, amitriptilin)

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi donepezilijevega klorida pri nosečnicah.

Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka, pokazale pa so perinatalno in postnatalno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

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

Dojenje

Donepezilijev klorid se izloča v materino mleko pri podganah. Ni znano, ali se donepezilijev klorid pri ljudeh izloča v materino mleko. Študij pri doječih ženskah ni bilo. Zato ženske med zdravljenjem z donepezilijevim kloridom ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

Demenca lahko zmanjša bolnikovo sposobnost za vožnjo oz. upravljanje s stroji. Poleg tega lahko donepezilijev klorid povzroči utrujenost, omotico in mišične krče, zlasti na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka. Zato mora lečeči zdravnik rutinsko ocenjevati bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

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

Neželene reakcije, opisane pogosteje kot v posameznem primeru, so navedene spodaj po organskem sistemu in pogostnosti.

Opredelevanje pogostnosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in redki ($> 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznano (pogostnosti ni mogoče oceniti iz dostopnih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		- prehlad				
Presnovne in prehranske motnje		- anoreksija				
Psihiatrične motnje		- halucinacije** - agitiranost** - agresivno vedenje** - nenavadne sanje in nočne more**				- zvečanje libida - hiperseksualnost
Bolezni živčevja		- sinkopa* - omotica - nespečnost	- epileptični napad*	-ekstrapiramidni simptomi	- Nevroleptični maligni sindrom	plevrototonus (sindrom Pisa)

Srčne bolezni			- bradikardija	- sinoatrijski blok - atrioventrikularni blok		- Polimorfna ventrikularna tahikardija, vključno s torsade de pointes - Podaljšan interval QT na elektrokardiogramu
Bolezni prebavil	- driska - navzea	- bruhanje - trebušne motnje	- gastrointestinalna krvavitev - ulkusi na želodcu ali dvanajstniku			
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 - bolečine				
Preiskave			- majhno povečanje koncentracije mišične kreatin-kinaze v serumu			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		- nezgode vključno s padci				

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

** Halucinacije, nenavadne sanje, nočne more, agitiranost in agresivno vedenje so izginili po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

*** V primeru nepojasnjene disfunkcije jeter je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z donepezilijevim kloridom.

**** Poročali so, da se rabdomioliza pojavlja neodvisno od nevroleptičnega malignega sindroma in v tesni časovni povezavi z uvedbo donepezila ali povečanjem 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
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ocenjeni mediani smrtni odmerki donepezilijevega klorida po zaužitju enega odmerka je pri miših 45 mg/kg in pri podganah 32 mg/kg, kar je približno 225-kratno oz. 160-kratno največji priporočeni odmerek za človeka, ki je 10 mg na dan. Pri živalih so opazili od odmerka odvisne znake holinergične stimulacije. Med njimi so bili zmanjšanje spontanega gibanja, ležanje na trebuhu, opotekajoča hoja, solzenje, klonične konvulzije, depresija dihanja, slinjenje, mioza, fascikulacije in znižana temperatura telesne površine.

Preveliko odmerjanje inhibitorjev 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 šibkost, ki lahko povzroči smrt, če zajame dihalne mišice.

Kot vselej v primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti splošne podpirne ukrepe. Kot antidot pri prevelikem odmerjanju donepezilijevega klorida se lahko uporabijo terciarni antiholinergiki, npr. atropin. Priporoča se titriranje intravenskega atropin sulfata, dokler ne dosežemo želenega učinka, pri čemer je začetni odmerek od 1,0 do 2,0 mg i.v., poznejše odmerke pa je treba določiti glede na klinični odziv. Pri drugih holinomimetikih so med sočasno uporabo kvaternarnih antiholinergikov, kot je npr. glikopirolat, poročali o atipičnih odzivih krvnega tlaka in srčne frekvence. Ni znano, ali je donepezilijev klorid ali njegove presnovke ali oboje 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 inhibitor acetilholinesteraze, ki je prevladujoča holinesteraza v možganih. V poskusih *in vitro* so dokazali, da donepezilijev klorid več kot 1000-krat močneje inhibira ta encim kot butirilholinesterazo, ki se nahaja predvsem zunaj osrednjega živčevja.

Alzheimerjeva demenca

Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih, je uporaba enkratnih dnevnih odmerkov 5 mg oz. 10 mg donepezilijevega klorida v stanju dinamičnega ravnovesja povzročila inhibicijo acetilholinesterazne aktivnosti (izmerjene v membranah eritrocitov) za 63,6 % oz. 77,3 %, merjeno po zaužitju odmerka. Dokazali so, da inhibicija acetilholinesteraze (AChE) z donepezilijevim kloridom v eritrocitih sovпада s spremembami, vrednotenimi po lestvici ADAS-cog, ki je občutljiva lestvica za preiskavo izbranih vidikov kognitivnih sposobnosti. Zmožnost donepezilijevega klorida za spremembo poteka osnovne nevropatologije ni raziskana. Zato ni mogoče domnevati, da donepezilijev klorid vpliva na napredovanje bolezni.

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

V 6-mesečnem kliničnem preskušanju so po končanem zdravljenju z donepezilijevim kloridom naredili analizo s kombinacijo treh meril učinkovitosti: lestvice ADAS-cog (merilo kognitivne sposobnosti), lestvice *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input* (merilo celostnega funkcioniranja) in lestvice *Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale* (merilo sposobnosti v aktivnostih, ki zadevajo skupnost, gospodinjstvo, konjičke in osebno nego).

Za bolnike, ki so izpolnili spodaj naštete kriterije, se je štelo, da so se odzvali na zdravljenje.

Odziv = izboljšanje za vsaj 4 točke po lestvici ADAS-Cog
 brez poslabšanja po lestvici CIBIC+
 brez poslabšanja po lestvici *Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale*

	% odziva	
	Vključena populacija (Intent to treat) n = 365	Evaluable populacija n = 352
Skupina, ki je prejela placebo	10 %	10 %
Skupina, ki je prejela donepezilijev klorid 5 mg tablete.	18 %*	18 %*
Skupina, ki je prejela donepezilijev klorid 10 mg tablete.	21 %*	22 %**

* p < 0,05

** p < 0,01

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Donepezilijev klorid doseže največjo koncentracijo v plazmi približno 3 do 4 ure po peroralni uporabi. Koncentracija v plazmi in površina pod krivuljo se povečujeta sorazmerno z odmerkom. Končni dispoziციjski razpolovni čas je približno 70 ur, zato uporaba več odmerkov enkrat na dan 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 s tem povezano farmakodinamično delovanje v teku dneva le malo spreminjata.

Hrana ne vpliva na absorpcijo donepezilijevega klorida.

Porazdelitev

Donepezilijev klorid je približno 95-odstotno vezan na beljakovine človeške plazme. Kolikšna je vezava aktivnega presnovka 6-O-desmetildonepezila na beljakovine v plazmi, ni znano. Porazdelitev donepezilijevega klorida v različnih telesnih tkivih ni popolnoma raziskana, vendar je v študiji masnega ravnovesja pri zdravih moških prostovoljcih 240 ur po uporabi enega 5 mg odmerka donepezilijevega klorida, označenega s ^{14}C , ostalo neizločenega približno 28 % označevalca. To kaže, da lahko donepezilijev klorid in/ali njegovi presnovki ostanejo v telesu več kot 10 dni.

Biotransformacija/ Izločanje

Donepezilijev klorid se v urinu izloča tako nespremenjen kot v obliki številnih presnovkov, ki nastanejo s posredovanjem sistema citokroma P450. Vsi presnovki še niso identificirani. Po uporabi enega 5 mg odmerka donepezilijevega klorida, označenega s ^{14}C , je bila radioaktivnost v plazmi, izražena kot odstotek uporabljenega odmerka, prisotna predvsem kot nespremenjeni donepezilijev klorid (30 %), 6-O-desmetildonepezil (11 % – edini presnovek, ki ima podobno aktivnost kot donepezilijev klorid), donepezil-cis-N-oksidi (9 %), 5-O-desmetildonepezil (7 %) in glukoronidni konjugat 5-O-desmetildonepezila (3 %). Približno 57 % celotne aplicirane radioaktivnosti se je pojavilo v urinu (17 % kot nespremenjeni donepezilijev klorid), 14,5 % pa v blatu, kar kaže, da sta biotransformacija in izločanje z urinom glavni poti eliminacije. Dokazov o enterohepatičnem kroženju donepezilijevega klorida in/ali katerega od njegovih presnovkov 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 donepezilijevega klorida pri zdravih starejših preiskovancih ali bolnikih z Alzheimerjevo oz. 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 donepezilijevega klorida v ravnovesnem stanju zvišana: povprečna AUC za 48 % in povprečna $C_{\max}$ za 39 % (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Obširno testiranje na poskusnih živalih je pokazalo, da ima ta spojina malo drugih učinkov razen želenih farmakoloških učinkov, kar se sklada z njenim holinergičnim stimulacijskim delovanjem (glejte poglavje 4.9).

Donepezilijev klorid v mutacijskih testih z bakterijskimi celicami in celicami sesalcev ni pokazal mutagenih učinkov. *In vitro* so opazili nekaj klastogenih učinkov pri koncentracijah, ki so bile za celice očitno toksične in so dosegale več kot 3.000-kratno ravnovesno plazemsko koncentracijo. V mišjem mikronukleusnem 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. Pri podganah in kuncih ni bil teratogen, vendar je rahlo vplival na pogostnost mrtvo skotenih mladičev in zgodnje preživetje mladičev, če so ga dajali brejim podganam v 50-krat večjem odmerku, kot se uporablja pri človeku (glejte poglavje 4.6).

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

hipromeloza (E464)
laktoza monohidrat
makrogol 4000
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

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev za shranjevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonske škatlice s pretisnimi omoti (PVC/aluminij) s 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100 ali 120 tabletami in z bolnišničnimi pretisnimi omoti (enoodmernimi pretisnimi omoti) s 50 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nizozemska

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

H/10/00502/0012-022

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16.04.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 12.02.2013

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.11.2022