

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ARICEPT 5 mg filmsko obložene tablete
ARICEPT 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 mg tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg donepezilijevega klorida, kar ustreza 4,56 mg donepezila.

10 mg tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg donepezilijevega klorida, kar ustreza 9,12 mg donepezila.

Pomožna snov z znanim učinkom:

5 mg tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 91,75 mg laktoze monohidrata.

10 mg tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 183,50 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

5 mg tablete so bele, okrogle, bikonveksne tablete z oznako "ARICEPT" na eni in "5" na drugi strani.

10 mg tablete so rumene, okrogle, bikonveksne tablete z oznako "ARICEPT" na eni in "10" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aricept je indicirano 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 enkrat na dan. Odmerek 5 mg na dan je treba vzdrževati vsaj en mesec; to omogoči ovrednotenje najzgodnejših kliničnih odzivov na zdravljenje in vzpostavitev ravnotežne koncentracije donepezilijevega klorida. Po enomesečnem kliničnem ovrednotenju zdravljenja z odmerkom 5 mg na dan se lahko odmerek zdravila Aricept poveča na 10 mg enkrat na dan. Največji priporočeni dnevni odmerek je 10 mg. Odmerki, večji od 10 mg na dan, v kliničnih preskušanjih niso bili raziskani.

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 donepezilom naj bi začeli le, če je na voljo skrbnik, ki bo redno nadzoroval bolnikovo jemanje zdravila. Vzdrževalno zdravljenje se lahko nadaljuje, dokler za bolnika obstaja terapevtska korist, zato je treba klinično korist donepezila redno ocenjevati. Ko znakov

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

Po prenehanju zdravljenja je opazno postopno izginjanje koristnih učinkov zdravila Aricept.

Pediatrična populacija

Zdravila Aricept ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Bolniki z okvaro 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.

Način uporabe

Bolnik mora zdravilo Aricept 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 Aricept zjutraj.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, piperidinske derivate ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila Aricept ni raziskana pri bolnikih s hudo alzheimerjevo demenco, drugimi vrstami demence in drugimi vrstami prizadetosti spomina (npr. s kognitivnim poslabšanjem, povezanim s starostjo).

Anestezija: Verjetno je, da zdravilo Aricept kot zaviralec holin-esteraze med anestezijo čezmerno poveča mišično relaksacijo, povzročeno s sukcinilholinom.

Bolezni srca in ožilja: Zaradi svojega farmakološkega delovanja lahko zaviralci holin-esteraze vagotonično vplivajo na srčno frekvenco (npr. povzročijo bradikardijo). Možnost takega 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 takih 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 podaljšane 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, ki jih bolj ogrožajo ulkusi (npr. bolnike z anamnezo ulkusne bolezni ali bolnike, ki sočasno jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila), je treba nadzirati glede simptomov. Vendar klinične študije z zdravilom Aricept v primerjavi s placebom niso pokazale večje incidence peptične ulkusne bolezni ali gastrointestinalnih krvavitev.

Sečila in spolovila: Holinomimetiki lahko ovirajo odtekanje iz mehurja, vendar tega med kliničnimi preskušanji z zdravilom Aricept niso opažali.

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): V povezavi z donepezilom so, še zlasti pri bolnikih, ki so poleg tega sočasno prejemali antipsihotike, zelo redko poročali o NMS, potencialno življenjsko ogrožajočem stanju, ki ga označujejo hipertermija, togost mišic, avtonomna nestabilnost, spremenjeno stanje zavesti in zvišan nivo kreatin fosfokinaze v serumu. 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.

Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Aricept z drugimi zaviralci acetilholin-esteraze in z agonisti ali antagonisti holinergičnega sistema.

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

Umrljivost v kliničnih preskušanjih vaskularne demence

Opravljen so bila tri 6-mesečna klinična preskušanja pri osebah, ki so izpolnjevale merila NINDS-AIREN za verjetno ali možno vaskularno demenco (VaD). Merila NINDS-AIREN so oblikovana za prepoznavo bolnikov, pri katerih kaže, da je do demence prišlo zgolj iz žilnih vzrokov in izključujejo bolnike z diagnozo alzheimerjeve bolezni. V prvi študiji je bila umrljivost pri jemanju zdravila Aricept 5 mg 2/198 (1,0 %), pri jemanju zdravila Aricept 10 mg 5/206 (2,4 %) in pri placebo 7/199 (3,5 %). V drugi študiji je bila umrljivost pri jemanju zdravila Aricept 5 mg 4/208 (1,9 %), pri jemanju zdravila Aricept 10 mg 3/215 (1,4 %) in pri placebo 1/193 (0,5 %). V tretji študiji je bila umrljivost pri jemanju zdravila Aricept 5 mg 11/648 (1,7 %) in pri placebo 0/326 (0 %). V vseh treh študijah vaskularne demence skupaj je bila umrljivost v skupini z zdravilom Aricept številčno večja (1,7 %) kot v skupini s placebo (1,1 %), vendar razlika ni bila statistično pomembna. Kot kaže, je bila večina smrti pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Aricept ali placebo, posledica različnih žilnih vzrokov, pričakovanih v tej starostniški populaciji z že obstoječo žilno boleznijo. Analiza vseh resnih žilnih dogodkov (s smrtnim izidom ali brez njega) ni pokazala, da bi se delež pojavljanja v skupini z zdravilom Aricept razlikoval glede na placebo.

V združeni študiji alzheimerjeve bolezni (n = 4.146), in ko so te študije združili še z drugimi študijami demence, vključno s študijami vaskularne demence (skupno n = 6.888), je umrljivost v skupini s placebo številčno preseгла umrljivost v skupini z donepezilijevim kloridom.

Pomožne snovi

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Donepezilijev klorid in/ali njegovi presnovki pri ljudeh ne zavirajo presnove teofilina, varfarina, cimetidina ali digoksina. Sočasna uporaba digoksina ali cimetidina ne vpliva na presnovo donepezilijevega klorida. Študije *in vitro* so pokazale, da pri presnovi donepezila sodelujeta izoencima citokroma P450 3A4 in v manjši meri 2D6. *In vitro* opravljene študije medsebojnega delovanja zdravil kažejo, da ketokonazol (zaviralec CYP3A4) in kinidin (zaviralec CYP2D6) zavirata presnovo donepezila. To pomeni, da bi lahko presnovo donepezila zavirali ta in drugi zaviralci CYP3A4, npr.

itakonazol in eritromicin, ter zaviralci CYP2D6, npr. fluoksetin. V študiji zdravih prostovoljcev je ketokonazol povprečno koncentracijo donepezila povečal za približno 30 %.

Induktorji encimov, npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin in alkohol, lahko zmanjšajo koncentracijo donepezila. Ker izrazitost zaviralnega oz. indukcijskega učinka ni znana, je treba take kombinacije zdravil uporabljati previdno. Donepeziljev klorid lahko ovira delovanje antiholinergičnih zdravil. Obstaja tudi možnost sinergističnega delovanja med sočasnim zdravljenjem z zdravili, kakršna so sukcinilholin, drugi živčnomišični blokatorji ali pa holinergični agonisti ali antagonist 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. amjodaron, sotalol),
- nekatere antidepresive (npr. citalopram, escitalopram, amitriptilin),
- druge antipsihotike (npr. derivati fenotiazina, sertindol, pimoqid, ziprasidon),
- nekatere antibiotike (npr. klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi donepezila pri nosečnicah ni zadostnih podatkov.

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

Zdravila Aricept se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno.

Dojenje

Donepezil se pri podganah izloča v mleko. Ni znano, ali se donepeziljev klorid pri ljudeh izloča v materino mleko; preskušanj pri doječih ženskah niso opravili. Zato ženske med zdravljenjem z donepezilom ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Aricept ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Demenca lahko zmanjša sposobnost za vožnjo oz. poslabša sposobnost za upravljanje strojev. Poleg tega lahko donepezil izzove utrujenost, omotico in mišične krče, predvsem na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka. Zdravnik specialist medicine dela mora redno ocenjevati zmožnost bolnikov, ki jemljejo donepezil, da še naprej vozijo ali upravljajo z zapletenimi stroji.

4.8 Neželeni učinki

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

Neželeni učinki, opisani pogosteje kot v posameznem primeru, so navedeni spodaj po organskem sistemu in pogostnosti na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1.000$, do $1/100$), redko ($\geq 1/10.000$, do $1/1.000$), zelo redko ($< 1/10.000$) in 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				

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija				
Psihiatrične motnje		halucinacije** agitacija** agresivno vedenje** nenormalne sanje in nočne more**				zvečanje libida, hiperseksualnost
Bolezni živčevja		sinkopa* omotica nespečnost	epileptični napad*	ekstrapiramidni simptomi	nevroleptični maligni sindrom	plevrotonus (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 navzea	bruhanje trebušne motnje	gastrointestinalna krvavitev ulkusi na želodcu ali dvanajstniku hipersekrecija slin			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				motnja delovanja 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 kreatinkinaze v serumu			

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana pogostnost
Poškodbe in zastrupitve		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, nenormalne sanje, nočne more, agitacija in agresivno vedenje so izginili po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

*** V primeru nepojasnjene motnje delovanja jeter je treba razmisliti o prekinitvi uporabe zdravila Aricept.

**** 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 kateremkoli 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

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ocenjeni mediani smrtni odmerek donepezilijevega klorida po zaužitju enega odmerka je pri miših 45 mg/kg in pri podganah 32 mg/kg, kar je 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 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 zaviralcev holin-esteraze 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 podporne ukrepe. Kot antidot pri prevelikem odmerjanju zdravila Aricept je mogoče uporabiti terciarne antiholinergike, npr. atropin. Priporočljiva je intravenska uporaba atropinijevega sulfata, titriranega na učinek: začetni odmerek je 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, kakršen je npr. glikopirolat, poročali o atipičnih odzivih krvnega tlaka in srčne frekvence. Ni znano, ali je donepezilijev klorid in/ali njegove presnovke mogoče odstraniti z dializo (hemodializo, peritonealno dializo ali hemofiltracijo).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Donepezilijev klorid je specifičen in reverzibilen zaviralec acetilholin-esteraze, ki je prevladujoča holin-esteraza v možganih. *In vitro* donepezilijev klorid več kot 1000-krat močneje zavira ta encim kot butirilholin-esterazo, ki se nahaja predvsem zunaj osrednjega živčevja.

Alzheimerjeva demenca

Pri bolnikih z alzheimerjevo demenco, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih, je uporaba enkratnih dnevni odmerkov 5 mg oz. 10 mg zdravila Aricept v ravnotežnem stanju povzročila zaviranje acetilholin-esterazne aktivnosti (merjene v membranah eritrocitov) za 63,6 % (5 mg) oz. 77,3 % (10 mg), merjeno po zaužitju odmerka. Dokazano je, da zaviranje acetilholin-esteraze z donepezilijevim kloridom v eritrocitih korelira s spremembami po ADAS-cog, občutljivi lestvici za preiskavo izbranih vidikov kognicije. Zmožnost donepezilijevega klorida za spremembo poteka osnovne nevropatologije ni raziskana. Zato ni mogoče domnevati, da zdravilo Aricept vpliva na napredovanje bolezni.

Učinkovitost zdravljenja alzheimerjeve demence z zdravilom Aricept so raziskali v štirih s placebom nadzorovanih preskušanjih: dveh 6-mesečnih in dveh enoletnih.

V 6-mesečnih kliničnih preskušanjih so na koncu zdravljenja z donepezilom analizo opravili s kombinacijo treh meril učinkovitosti: ADAS-cog (merilo kognitivne zmogljivosti), *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input* (na pogovoru osnovani klinikov vtis o spremembah s podatki skrbnika – merilo celotnega funkcioniranja) in lestvice aktivnosti vsakodnevnega življenja, ki je podlestvica Klinične lestvice za ocenjevanje demence (merilo sposobnosti v zadevah 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 za vsaj 4 točke po ADAS-cog
brez poslabšanja CIBIC +
brez poslabšanja na lestvici aktivnosti vsakodnevnega življenja, ki je podlestvica Klinične lestvice za ocenjevanje demence

	% odziva	
	vključeni (<i>intent to treat</i> <i>population</i>)	ocenjeni (<i>evaluable</i> <i>population</i>)
skupina s placebom	n = 365 10 %	n = 352 10 %
skupina s 5 mg zdravila Aricept	18 %*	18 %*
skupina z 10 mg zdravila Aricept	21 %*	22 %**

* p < 0,05

** p < 0,01

Zdravilo Aricept je od odmerka odvisno, statistično pomembno povečalo odstotek bolnikov, za katere so ocenili, da so se odzvali na zdravljenje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Donepezil 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. Terminalni dispozijski razpolovni čas je približno 70 ur; uporaba več odmerkov enkrat na dan torej povzroči postopno približevanje ravnotežnemu stanju. Približno ravnotežno stanje je doseženo v 3 tednih po začetku zdravljenja. Ko je ravnotežno stanje 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

Donepezilijev klorid je približno 95 % vezan na beljakovine človeške plazme. Kolikšna je vezava aktivnega presnovka 6-O-desmetildonepezila na plazemske beljakovine, ni znano. Porazdelitev donepezilijevega klorida v različnih telesnih tkivih ni popolnoma raziskana, vendar je v preskušanjih masnega ravnotežja 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 presnovo preko citokroma P450 in vsi 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 %) in glukoronidni 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 urin glavni poti izločanja. Dokazov o enterohepatičnem kroženju donepezilijevega klorida in/ali katerega od njegovih presnovkov ni.

Koncentracija donepezila 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 preskušancih ali bolnikih z alzheimerjevo ali 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 ravnotežnem stanju povečana; povprečna AUC je bila povečana 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 zelenih farmakoloških učinkov, ki se skladajo z njenim holinergičnim stimulacijskim delovanjem (glejte poglavje 4.9). Donepezil v mutacijskih preskušanjih z bakterijskimi celicami in celicami sesalcev ni mutagen. *In vitro* so opazili nekaj klastogenih učinkov pri koncentracijah, ki so bile za celice očitno toksične in so dosegale več kot 3.000-kratno plazemsko koncentracijo v ravnotežnem stanju. V mišjem mikrojedrnem modelu *in vivo* niso opazili klastogenih ali drugih genotoksičnih učinkov. V dolgotrajnih preskušanjih karcinogenosti niso niti pri podganah niti pri miših ugotovili znakov onkogenega potenciala.

Donepezilijev klorid ni vplival na plodnost podgan in pri podganah in zajcih ni bil teratogen, je pa rahlo 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

Jedro tablete:

- laktoza monohidrat
- koruzni škrob
- mikrokristalna celuloza (E460)
- hidroksipropilceluloza (E463)
- magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

- smukec
- makrogol 8000 (E1521)
- hipromeloza (E464)
- titanov dioksid (E171)
- rumeni železov oksid (E172) (le v 10 mg tabletah)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 mg tablete: škatla z 28 filmsko obloženimi tabletami v enoodmernih pretisnih omotih iz PVC/aluminija (2 x 14 tablet v pretisnem omotu)

10 mg tablete: škatla z 28 filmsko obloženimi tabletami v enoodmernih pretisnih omotih iz PVC/aluminija (2 x 14 tablet v pretisnem omotu)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

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

H/98/00209/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12.01.1998

Datum zadnjega podaljšanja: 17.02.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02.11.2022