

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Yasnal 5 mg filmsko obložene tablete

Yasnal 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg ali 10 mg donepezilijevega klorida, kar ustreza 4,56 mg oziroma 9,12 mg donepezila.

Pomožna snov z znanim učinkom:

	5 mg filmsko obložene tablete	10 mg filmsko obložene tablete
Laktoza	79,8 mg	159,6 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Yasnal 5 mg filmsko obložene tablete: bele do umazano bele, okrogle filmsko obložene tablete.

Yasnal 10 mg filmsko obložene tablete: rumeno-rjave, okrogle filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Yasnal je namenjeno zdravljenju simptomov demence pri osebah z blago do zmerno hudo Alzheimerjevo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in starejši:

Začetni odmerek je 5 mg donepezila na dan (v enkratnem odmerku). Odmerja se ga peroralno, zvečer tik pred spanjem. Navedeni odmerek naj se jemlje vsaj 1 mesec, da se v tem času doseže ravnovesje plazemske koncentracije donepezila in oceni učinek zdravljenja. Po kliničnem ovrednotenju uspešnosti enomesečnega zdravljenja s 5 mg donepezila na dan, se lahko odmerek poveča na 10 mg donepezila na dan (v enkratnem odmerku), ki je hkrati največji priporočljivi dnevni odmerek. Odmerki, večji od 10 mg na dan, v kliničnih preskušanjih niso bili raziskani.

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju demence Alzheimerjevega tipa. Diagnosticiranje bolezni mora potekati po veljavnih smernicah (npr. DSM IV, MKB 10). Zdravljenje se lahko uvede le, če je na voljo oseba, ki bo redno nadzorovala jemanje tablet. Zdravljenje traja dokler za bolnika še obstaja terapevtska korist, zato je učinkovitost zdravljenja treba redno preverjati. Zdravljenje naj se prekine, ko dokazov o terapevtski učinkovitosti ni več. Individualnega odziva na donepezil ni mogoče predvideti.

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

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ledvična ali jetrna okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro je odmerjanje enako kot pri odraslih in starejših, saj ta ne vpliva na očistek donepezila.

Pri blagi do zmerni okvari jeter je, zaradi možnega povečanja izpostavljenosti (glejte točko 5.2), potreben odmerek povečevati v skladu z individualnim prenašanjem. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Bolnik mora zdravilo Yasnal 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 Yasnal zjutraj.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, derivate piperidina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporabe donepezila pri bolnikih s hudo demenco Alzheimerjevega tipa, ostalimi tipi demence oziroma drugimi vrstami motenj spomina (npr. s starostjo pogojeno zmanjšanje kognitivne funkcije) niso proučevali.

Anestezija

Donepezil je zaviralec holinesteraze in lahko med splošno anestezijo poveča mišično relaksacijo sukcinilholinskega tipa.

Srčno-žilna obolenja

Zaradi farmakološkega delovanja imajo zaviralci holinesteraze vagotoničen učinek na srčno frekvenco (npr. bradikardija). Možnost takšnega delovanja je lahko še zlasti pomembna pri bolnikih z boleznijo sinusnega vozla ali drugimi supraventrikularnimi motnjami prevajanja, npr. sinoatrijskim ali atrioventrikularnim blokom.

Poročali so tudi o sinkopi in epileptičnih napadih. 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, bradiaritmijo) ali motnjami elektrolitov (hipokaliemijo, hipomagneziemijo). Morda bo potrebno klinično spremljanje (EKG).

Obolenja prebavil

Pri bolnikih s povečano stopnjo tveganja za nastanek razjed (bolniki z razjedami v anamnezi oziroma tisti, ki sočasno jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)) pozorno spremljamo simptome, čeprav klinične študije z donepezilom v primerjavi s placebom niso pokazale povečanega pojava

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

peptičnih razjed oziroma krvavitev iz prebavil.

Spolovila in sečila

Čeprav v kliničnih preskušanjih o tem niso poročali, lahko donepezil kot holinomimetik pri praznjenju mehurja povzroči motnje v odtekanju seča.

Nevrološka obolenja

Nevroleptični maligni sindrom (NMS): V povezavi z jemanjem donepezila so, še zlasti pri bolnikih, ki so sočasno prejeli tudi antipsihotike, zelo redko poročali o pojavu NMS, potencialno smrtno nevarnem stanju, za katero so značilni zvišana telesna temperatura, mišična okorelost, avtonomna nestabilnost, spremenjeno stanje zavesti in povečana vrednost serumske kreatinske fosfokinaze. Dodatna znaka sta lahko še mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna ledvična odpoved. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na NMS, ali če ima nerazložljivo visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih manifestacij NMS, je treba zdravljenje prekiniti.

Epileptični napadi: Domnevajo, da holinomimetiki lahko povzročajo generalizirane konvulzije, čeprav so te lahko znak Alzheimerjeve bolezni.

Holinomimetiki lahko izzovejo ali pa poslabšajo ekstrapiramidne simptome.

Obolenja dihal

Zaradi holinomimetičnega delovanja je posebna previdnost potrebna pri predpisovanju zaviralcev holinesteraze bolnikom z astmo oziroma obstruktivno pljučno boleznijo v anamnezi.

Izogibati se je treba predpisovanju zdravila Yasnal skupaj z drugimi zaviralci acetilholinesteraze ter agonisti oziroma antagonisti holinergičnega sistema.

Huda jetrna okvara

Podatkov za bolnike s hudo jetrno okvaro ni.

Umrljivost v kliničnih preskušanjih vaskularne demence

Izvedli so tri šestmesečna klinična preskušanja, v katerih so proučevali posameznike, ki so ustrezali kriterijem NINDS-AIREN za verjetno ali možno vaskularno demenco (VaD). Kriteriji NINDS-AIREN so načrtovani za prepoznavanje bolnikov z demenco, ki se kaže kot posledica izključno vaskularnih vzrokov, z izključitvijo bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo. V prvi študiji je bila stopnja umrljivosti pri jemanju 5 mg donepezilijevega klorida 2/198 (1,0 %), pri jemanju 10 mg donepezilijevega klorida 5/206 (2,4 %) in pri placebu 7/199 (3,5 %). V drugi študiji je bila stopnja umrljivosti pri jemanju 5 mg donepezilijevega klorida 4/208 (1,9 %), pri jemanju 10 mg donepezilijevega klorida 3/215 (1,4 %) in pri placebu 1/193 (0,5 %). V tretji študiji je bila stopnja umrljivosti pri jemanju 5 mg donepezilijevega klorida 11/648 (1,7 %) in pri placebu 0/326 (0 %). Stopnja umrljivosti v vseh treh študijah VaD je bila numerično višja v skupini, ki je jemala donepezilijev klorid (1,7 %), kot v placebo skupini (1,1 %), vendar razlika ni bila statistično pomembna. Kot kaže, je bila pri bolnikih, ki so jemali donepezilijev klorid ali placebo, večina smrti posledica različnih vaskularno pogojenih stanj, kar je tudi pričakovati pri starejši populaciji s spremljajočo vaskularno boleznijo. Analiza vseh resnih vaskularnih dogodkov z usodnim in neusodnim izidom ni pokazala nobenih razlik v stopnji pojavnosti med skupino, ki je jemala donepezilijev klorid, in placebo skupino.

Pri združenih študijah Alzheimerjeve bolezni (n = 4146) in pri združitvi teh študij z drugimi študijami demence, vključno s študijami VaD (skupno n = 6888), je bila stopnja umrljivosti v placebo študijah višja od stopnje umrljivosti v skupinah, zdravljenih z donepezilijevim kloridom.

Zdravilo Yasnal vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 ne zavirajo presnove teofilina, varfarina, cimetidina ali digoksina. Sočasno jemanje cimetidina ali digoksina 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. itrakonazol in eritromicin, in zaviralci CYP2D6, npr. fluoksetin V študiji na zdravih prostovoljcih je ketokonazol povprečno koncentracijo donepezila povečal za približno 30%.

Induktorji encimov, npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin in alkohol lahko zmanjšajo koncentracijo donepezila. Ker velikost indukcije oziroma inhibicije še ni točno določena, je pri sočasnem jemanju omenjenih zdravil oziroma alkohola potrebna pozornost. Donepezilijev klorid lahko ovira delovanje antiholinergičnih zdravil (atropin, skopolamin, benztropin, difenhidramin). Obstaja tudi možnost sinergističnega delovanja med sočasnim zdravljenjem z zdravili, kakršna so sukcinilholin, drugi živčnomišični blokatorji ali pa holinergičnimi 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. 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

Ustreznih podatkov o uporabi donepezila pri nosečnicah ni.

Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka, dokazani pa sta bili pa perinatalna in postnatalna toksičnost (glejte poglavje 5.3). O potencialnem tveganju pri ljudeh ni podatkov. Zdravilo Yasnal naj se ne uporablja med nosečnostjo, razen kadar je to nujno potrebno.

Dojenje

Donepezil se pri podganah izloča v mleko. Ni znano, ali se donepezilijev klorid pri ljudeh izloča v materino mleko, saj študij pri doječih ženskah ni bilo. Ženske, ki se zdravijo z donepezilom, zato 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 zmožnost upravljanja strojev. Poleg tega lahko donepezil povzroči utrujenost, omotico in mišične krče, predvsem na začetku zdravljenja oziroma ob povečanju odmerka zdravila. 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

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- 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 ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		prehlad				
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		anoreksija				
<i>Psihiatrične motnje</i>		halucinacije, ** agitiranost,* * agresivno vedenje**, nenormalne sanje in nočne more**				zvečanje libida, hiperseksualnost
<i>Bolezni živčevja</i>		sinkopa,* omotica, nespečnost	epileptični napad*	ekstrapiramidni simptomi	nevroleptični maligni sindrom	plevrotonus (sindrom Pisa)
<i>Srčne bolezni</i>			bradikardija	sinoatrijski blok, atrioventrikularni blok		polimorfna ventrikularna tahikardija, vključno s "Torsade de pointes", podaljšan interval QT na elektrokardiogramu
<i>Bolezni prebavil</i>	driska, slabost	bruhanje, trebušne motnje	gastrointestinalna krvavitev, razjede na želodcu in dvanajstniku, hipersekre-			

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
			cija sline			
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				disfunkcija jeter, vključno s hepatitisom* **		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		izpuščaj, srbenje				
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		mišični krči			rabdomioliza****	
<i>Bolezni sečil</i>		urinska inkontinenca				
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	glavobol	utrujenost, bolečina				
<i>Preiskave</i>			majhno povečanje koncentracije mišične kreatinaze v serumu			
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>		nezgode, vključno s padci				

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

** Halucinacije, nenormalne sanje, nočne more, agitiranost in agresivno vedenje izginijo po zmanjšanju odmerka ali po prekinitvi zdravljenja.

*** Pri nepojasneni jetrni disfunkciji je treba razmisliti o prekinitvi uporabe zdravila Yasnal.

**** Poročali so o pojavu rabdomiolize neodvisno od nevroleptičnega malignega sindroma ter v tesni časovni povezavi z začetkom zdravljenja ali s 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

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Predvideni srednji letalni odmerek donepezilijevega klorida po zaužitju enega odmerka je pri miših in podganah 45 mg/kg oziroma 32 mg/kg, kar je približno 225-kratni oziroma 160-kratni največji priporočeni odmerek pri človeku, 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, dihalna depresija, slinjenje, mioza, fascikulacije in nižjo temperaturo telesne površine.

Preveliko odmerjanje z zaviralci holinesteraze lahko povzroči holinergično krizo, ki se kaže s hudo slabostjo, bruhanjem, slinjenjem, znojenjem, bradikardijo, hipotenzijo, dihalno depresijo, kolapsom in konvulzijami. Pojavi se lahko napredujoča mišična šibkost, ki lahko, če so prizadete dihalne mišice, privede do smrti.

Ravnanje

Kot pri vsakem primeru prevelikega odmerjanja je treba tudi tu izpeljati splošne podporne ukrepe. Pri prevelikem odmerjanju zdravila Yasnal se kot antidot lahko uporabljajo terciarni antiholinergiki, kot je atropin. Dokler ni želenega učinka, se priporoča titriranje intravenskega atropin sulfata: začetni odmerek je 1 mg do 2 mg intravensko, kasnejši odmerki so odvisni od bolnikovega odziva. Pri drugih holinomimetikih so med sočasno uporabo kvaternarnih antiholinergikov, kakršen je glikopirilat, poročali o atipičnih odzivih krvnega tlaka in srčne frekvence. Ni znano, če se lahko donepezilijev klorid in/ali njegovi presnovki odstranijo z dializo (hemodializa, peritonealna dializa ali hemofiltracija).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA02.

Mehanizem delovanja

Donepezilijev klorid je specifičen, reverzibilen zaviralec encima acetilholinesteraze (AChE), prevladujoče holinesteraze v možganih. V poskusih *in vitro* se je pokazalo, da donepezilijev klorid 1000-krat močneje zavira encim acetilholinesterazo kot encim butirilholinesterazo, ki prevladuje zunaj osrednjega živčevja.

Klinična učinkovitost in varnost

Demenca Alzheimerjevega tipa

Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih, je v ravnovesnem stanju 5 mg oziroma 10 mg donepezila v enkratnem dnevnem odmerku za 63,6 % in 77,3 % zavrlo učinek acetilholinesteraze, merjene v membrani eritrocita. Pokazalo se je, da inhibicija acetilholinesteraze z donepezilijevim kloridom v eritrocitih zelo dobro sovпада s spremembami na kognitivni podlestvici, ki je ocenjevalna lestvica za Alzheimerjevo bolezen (ADAS-cog), in je zelo kakovostno merilo kognitivnih sposobnosti. Vpliv donepezila na potek same osnovne nevropatologije še ni bil raziskan, zato njegovega učinka na napredovanje bolezni ne moremo oceniti.

Učinkovitost zdravljenja demence Alzheimerjevega tipa z donepezilom so raziskovali v štirih s placebo nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v dveh šestmesečnih in v dveh enoletnih kliničnih

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

preskušanjih.

V klinični raziskavi so po šestmesečnem zdravljenju z donepezilom analizirali njegovo učinkovitost, pri čemer so upoštevali kombinacijo več meril za oceno napredovanja Alzheimerjeve bolezni, med njimi tudi 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).

Bolnike, ki so zadostili spodaj navedenim kriterijem, so uvrstili med tiste, ki so se odzvali na zdravljenje.

Odziv

- izboljšanje po ADAS-Cog za najmanj 4 točke,
- brez poslabšanja CIBIC +,
- brez poslabšanja na lestvici aktivnosti vsakodnevnega življenja, ki je podlestvica Klinične lestvice za ocenjevanje demence.

	Odziv v %	
	vklučeni bolniki (<i>intent to treat population</i>) n = 365	ocenjeni bolniki (<i>evaluable population</i>) n = 352
Skupina s placebom	10 %	10 %
Skupina s 5 mg donepezila	18 %*	18 %*
Skupina z 10 mg donepezila	21 %*	22 %**

* p < 0,05

** p < 0,01

Z donepezilom so dosegli od odmerka odvisno statistično pomembno povečanje odstotka bolnikov, za katere so presodili, da so se odzvali na zdravljenje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Donepezil se peroralno dobro absorbira, največjo plazemsko koncentracijo doseže po 3 do 4 urah. 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

Na plazemske beljakovine se veže 95 % donepezilijevega klorida. 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 preskušanju masnega ravnotežja pri zdravih moških prostovoljcih 240 ur po uporabi enega 5 mg odmerka donepezilijevega klorida, označenega s ¹⁴C, ostalo neizločenega približno 28 % označevalca. To kaže, da lahko donepezilijev klorid in/ali njegovi presnovki ostanejo v telesu več kot 10 dni.

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Biotransformacija/izločanje

Donepeziljev 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 ¹⁴C, je bila radioaktivnost v plazmi, izražena kot odstotek uporabljenega odmerka, prisotna predvsem kot nespremenjeni donepeziljev klorid (30 %), 6-O-desmetildonepezil (11 % – edini presnovek, ki ima podobno aktivnost kot donepeziljev 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 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 preskušanih 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.

Donepeziljev 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
mikrokristalna celuloza (E460)
koruzni škrob
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga 5 mg tablet

titanov dioksid (E171)
hipromeloza (E464)
makrogol 400

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Filmska obloga 10 mg tablet
titanov dioksid (E171)
hipromeloza (E464)
makrogol 400
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 28 filmsko obloženih tablet po 5 mg (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 28 filmsko obloženih tablet po 10 mg (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/01/01687/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 12. 2001

Datum zadnjega podaljšanja: 14. 9. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 12. 2022