

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Aricept 5 mg filmom obložene tablete
Aricept 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aricept 5 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 5 mg donepezilklorida.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 87,17 mg laktoze/filmom obložena tableta.

Aricept 10 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 10 mg donepezilklorida.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 174,33 mg laktoze/filmom obložena tableta.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Aricept 5 mg filmom obložene tablete: bijele, okrugle promjera 7.0 mm, bikonveksne tablete s utisnutom oznakom „ARICEPT“ na jednoj strani i „5“ na drugoj.

Aricept 10 mg filmom obložene tablete: žute, okrugle promjera 8.5 mm, bikonveksne tablete s utisnutom oznakom „ARICEPT“ na jednoj strani i „10“ na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Aricept je indiciran za simptomatsko liječenje blage do umjereno teške Alzheimerove demencije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli/Osobe starije životne dobi

Liječenje se započinje s dozom od 5 mg/dan, primijenjenom jednokratno..

Dozu od 5 mg/dan potrebno je primjenjivati najmanje mjesec dana kako bi se omogućio najraniji klinički odgovor na liječenje te kako bi se omogućilo postizanje koncentracije donepezilklorida u stanju dinamičke ravnoteže. Po završetku jednomjesečnog liječenja dozom od 5 mg/dan, doza donepezila može se povećati na 10 mg/dan, također primijenjena jednokratno.

Najveća preporučena dnevna doza je 10 mg. Doze više od 10 mg na dan nisu ispitivane u kliničkim ispitivanjima.

Liječenje se mora započeti i provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije. Dijagnozu je potrebno postaviti prema prihvaćenim smjernicama (npr. DSM IV, MKB 10). Terapija donepezilom se smije započeti samo ako se osigura osoba koja će redovito pratiti njegovo uzimanje. Terapija održavanja može se nastaviti dokle god postoje terapijski korisni učinci za bolesnika. Stoga je potrebno redovito ocjenjivati kliničku korist primjene donepezila. U slučaju dokaza da više nema terapijskog učinka, potrebno je razmotriti prekid liječenja. Individualni odgovor na donepezil ne može se predvidjeti.

Po prekidu liječenja primijećeno je postupno smanjenje korisnih učinaka donepezila.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Sličan se režim doziranja gore navedenom može primijeniti i kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, budući da to stanje ne utječe na klirens donepezilklorida.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Zbog moguće povećane izloženosti kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije jetre (vidjeti dio 5.2.), povećanje doze mora se provoditi sukladno individualnoj podnošljivosti lijeka. Nema podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena donepezila u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Način primjene

Aricept treba uzeti peroralno, navečer, odmah prije odlaska na spavanje.

U slučaju poremećaja spavanja, uključujući neuobičajene snove, noćne more ili nesanicu (vidjeti dio 4.8), može se razmotriti uzimanje lijeka Aricept ujutro.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, derivate piperidina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena donepezila u bolesnika s teškom Alzheimerovom demencijom, drugim vrstama demencije ili drugim vrstama oštećenja pamćenja (npr. smanjena kognitivna funkcija vezana uz životnu dob) nije ispitivana.

Anestezija: Donepezil, kao inhibitor kolinesteraze, vjerojatno će učiniti jačom mišićnu opuštenost izazvanu sukcinilkolinom za vrijeme anestezije.

Kardiovaskularna stanja: Zbog svog farmakološkog djelovanja, inhibitori kolinesteraze mogu imati vagotonične učinke na frekvenciju srca (npr. bradikardija). Potencijal takvog djelovanja može biti od osobite važnosti za bolesnike sa „sindromom bolesnog sinusa“ ili ostalim supraventrikularnim poremećajima provođenja srčanog ritma, kao što su sinus-atrijski ili atrioventrikularni blok.

Prijavljeni su slučajevi sinkope i napadaja. U praćenju takvih bolesnika potrebno je razmotriti mogućnost srčanog bloka ili dugih sinusnih pauza.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su prijave produljenja QTc intervala i *torsade de pointes* (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Savjetuje se oprez u bolesnika s produljenjem QTc intervala u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, u bolesnika liječenih lijekovima koji utječu na QTc interval ili u bolesnika s otprije postojećom značajnom bolešću srca (npr. nekompensirano zatajenje srca, nedavni infarkt miokarda, bradiaritmije) ili poremećajima elektrolita (hipokalijemija, hipomagnezijemija). Može biti potrebno kliničko praćenje (EKG).

Gastrointestinalna stanja: Potrebno je pratiti pojavu simptoma u bolesnika s povećanim rizikom pojave ulkusa, npr. one koji imaju ulkusnu bolest u anamnezi ili oni koji istodobno uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID-e). Ipak, klinička ispitivanja Aricepta nisu pokazala povećanje incidencije bolesti ni ulkusa želuca niti gastrointestinalnog krvarenja u odnosu na placebo.

Genitourinarna stanja: Premda nije primijećeno u kliničkim ispitivanjima Aricepta, kolinomimetici mogu uzrokovati opstrukciju istjecanja iz mokraćnog mjehura.

Neurološka stanja: Vjeruje se da kolinomimetici mogu uzrokovati generalizirane konvulzije. Ipak, napadaji mogu biti i manifestacija Alzheimerove bolesti.

Kolinomimetici mogu uzrokovati egzacerbaciju ili inducirati ekstrapiramidalne simptome.

Neuroleptični maligni sindrom (NMS): NMS, potencijalno po život opasno stanje koje obilježavaju hipertermija, ukočenost mišića, nestabilnost autonomnog živčanog sustava, promijenjena razina svijesti te povišene razine kreatin fosfokinaze u serumu, prijavljena je vrlo rijetko povezana s primjenom donepezila, posebice u bolesnika koji su istodobno liječeni antipsihoticima. Dodatni znaci mogu uključivati mioglobinuriju (kao posljedicu rhabdomiolize) i akutno zatajenje bubrega.

Neuroleptički maligni sindrom zabilježen je vrlo rijetko povezan uz primjenu donepezila, osobito u bolesnika koji istodobno uzimaju antipsihotike.

Pojave li se u bolesnika znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS ili je prisutna neobjašnjiva visoka temperatura bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, liječenje se mora prekinuti.

Pluća: Zbog kolinomimetičkih djelovanja, inhibitore kolinesteraze potrebno je pažljivo propisivati bolesnicima koji u anamnezi imaju astmu ili opstruktivnu bolest pluća.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu Aricepta s ostalim inhibitorima acetilkolinesteraze, agonistima ili antagonistima kolinergičnog sustava.

Teško oštećenje funkcije jetre: Nema podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Smrtnost u kliničkim ispitivanjima vaskularne demencije:

Tri klinička ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci zasnivala su se na individualnoj procjeni NINDS-AIREN kriterija na vjerojatnu ili moguću vaskularnu demenciju (VaD). NINDS-AIREN kriteriji osmišljeni su kako bi se identificirali bolesnici kod kojih je do demencije došlo isključivo zbog vaskularnih uzroka i kako bi se isključili bolesnici s Alzheimerovom bolešću.

U prvom ispitivanju stopa smrtnosti iznosila je 2/198 (1.0%) pri primjeni donepezilklorida od 5 mg, 5/206 (2.4%) pri primjeni donepezilklorida od 10 mg i 7/199 (3.5%) uz placebo.

U drugom ispitivanju stopa smrtnosti iznosila je 4/208 (1.9%) pri primjeni donepezilklorida od 5 mg, 3/215 (1.4%) pri primjeni donepezilklorida od 10 mg i 1/193 (0.5%) uz placebo.

U trećoj studiji stopa smrtnosti iznosila je 11/648 (1.7%) pri primjeni donepezilklorida od 5 mg i 0/326 (0%) pri primjeni placeba.

Stopa smrtnosti za sve tri kombinirane VaD studije u skupini liječenoj donepezilkloridom (1.7%) bila je brojčano veća od placebo grupe (1.1%). Međutim, ova razlika nema statistički značaj.

Pokazalo se da je većina smrtnih slučajeva bolesnika koji su uzimali ili donepezilklorid ili placebo bila posljedica različitih vaskularnih uzroka koji su se i mogli očekivati u starijoj populaciji s podležim vaskularnom bolesti. Analiza svih ozbiljnih ishoda vaskularnih događaja (s fatalnim ishodom ili ne) pokazala je da nema razlike u stopi njihove pojave između grupe bolesnika koji su primali placebo i grupe koja je primala donepezilklorid.

U provedenim studijama Alzheimerove bolesti (n=4146) i tijekom usporedbe s drugim studijama o demenciji, uključujući i ispitivanja vaskularne demencije (n=6888), stopa smrtnosti u placebo grupi brojčano je premašila smrtnost u grupi koja je primala donepezilklorid.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Donepezilklorid i/ili bilo koji od njegovih metabolita ne inhibira metabolizam teofilina, varfarina, cimetidina ili digoksina u ljudi. Istodobna primjena digoksina ili cimetidina ne utječe na metabolizam donepezilklorida.

Ispitivanja u *in vitro* uvjetima su pokazala da su citokrom P450 izoenzima 3A4 i u manjem opsegu 2D6 uključeni u metabolizam donepezila. Ispitivanja interakcije lijeka provedena u *in vitro* uvjetima pokazala su da su ketokonazol i kinidin, inhibitori CYP3A4 i 2D6, inhibirali metabolizam donepezila. Stoga ovi i ostali CYP3A4 inhibitori, kao što su itrakonazol i eritromicin te CYP2D6 inhibitori, poput fluoksetina, mogu inhibirati metabolizam donepezila. U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, ketokonazol je povećao srednje koncentracije donepezila za približno 30 %.

Induktori enzima, kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin i alkohol mogu smanjiti razinu donepezila. Kako je jačina inhibicijskog ili induksijskog učinka nepoznata, takvu je kombinaciju lijekova potrebno primjenjivati s oprezom.

Donepezilklorid može interferirati s lijekovima koji imaju antikolinergično djelovanje. Postoji i mogućnost sinergističnog djelovanja uz istodobno liječenje s lijekovima kao što su sukcinilkolin, ostali neuromuskularni blokirajući agensi ili kolinergični agonisti ili beta blokatori koji utječu na srčano provođenje.

Za donepezil su prijavljeni slučajevi produljenja QTc intervala i *torsade de pointes*. Savjetuje se oprez kada se donepezil primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval, a možda će biti potrebno i kliničko praćenje (EKG). Primjeri uključuju:

- antiaritmike I.a skupine (npr. kinidin)
- antiaritmike III. skupine (npr. amiodaron, sotalol)
- određene antidepresive (npr. citalopram, escitalopram, amitriptilin)
- druge antipsihotike (npr. derivate fenotiazina, sertindol, pimozyd, ziprasidon)
- određene antibiotike (npr. klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin)

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni donepezila u trudnica.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogeni učinak, ali su pokazala perinatalnu i postnatalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat.

Donepezil se stoga ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je to neophodno.

Dojenje

Donepezil se izlučuje u majčino mlijeko u štakora. Nije poznato izlučuje li se i majčinom mlijeku u ljudi i ne postoje ispitivanja na dojiljama. Stoga žene koje uzimaju donepezil ne smiju dojiti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Donepezil malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Demencija sama po sebi može uzrokovati oslabljenu sposobnost upravljanja vozilima ili utjecati na sposobnost upravljanja strojevima. Nadalje, donepezil može inducirati umor, omaglicu i grčeve u mišićima, uglavnom na početku liječenja ili pri povećanju doze. Nadležan liječnik mora redovito procjenjivati sposobnosti bolesnika koji uzimaju donepezil za nastavak upravljanja vozilima i rada na složenim strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave su dijareja, grčevi u mišićima, umor, mučnina, povraćanje i nesаница.

Nuspojave koje su primijećene u više od jednog slučaja navedene su u tablici ispod, razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti.

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Obična prehlada				
Poremećaji metabolizma i prehrane		Anoreksija				
Psihijatrijski poremećaji		Halucinacije* * Agitacija** Agresivno ponašanje** Abnormalni snovi i noćne more**				Povećan libido, hiperseksualnost
Poremećaji živčanog sustava		Sinkopa* Omaglica Nesanica	Napadaj*	Ekstrapiramidni simptomi	Neuroleptični maligni sindrom	Pleurotonus (Pisa sindrom)
Srčani poremećaji			Bradikardija	Sinus-atrijski blok Atrioventrikularni blok		Polimorfna ventrikularna tahikardija, uključujući <i>torsade de pointes</i> , produljen QT interval na elektrokardiogramu
Poremećaji probavnog sustava	Dijareja Mučnina	Povraćanje Smetnje u abdomenu	Gastrointestinalno krvarenje Ulkus želuca i dvanaesnika Pojačano izlučivanje sline			
Poremećaji jetre i žuči				Disfunkcija jetre uključujući hepatitis***		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Svrbež				
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićni grčevi			Rabdomioliza****	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Urinarna inkontinencija				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Glavobolja	Umor Bol				

Pretrage			Manji porast koncentracije mišićne kreatin kinaze u serumu			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Nezgode uključujući padove				

*Kod praćenja bolesnika sa sinkopom ili napadajima mora se uzeti u obzir mogućnost srčanog bloka ili dugih sinusnih pauza (vidjeti dio 4.4.)

**Prijavljeni slučajevi halucinacija, abnormalnih snova, noćnih mora, agitacije ili agresivnog ponašanja povukli su se sa smanjenjem doze ili prekidom liječenja.

***U slučajevima neobjašnjive disfunkcije jetre mora se razmotriti prekid liječenja donepezilom.

****Prijavljeno je da rhabdomioliza nastupa neovisno o neuroleptičkom malignom sindromu, te je usko vremenski povezana s početkom liječenja donepezilom ili povećanjem doze.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Procijenjeni medijan letalne doze donepezilklorida nakon primjene jedne peroralne doze u miševa i štakora je 45 i 32 mg/kg ili približno 225 i 160 puta viša doza od najviše preporučene u ljudi (10 mg na dan). Znakovi kolinergične stimulacije povezani s primjenom doze primijećeni su u životinja, a uključuju smanjeno spontano kretanje, inklinirajuću poziciju, teturanje, lakrimaciju, kloničke konvulzije, respiratornu depresiju, salivaciju, miozu, fascikulaciju i nižu temperaturu površine tijela. Predoziranje s inhibitorima kolinesteraze može rezultirati kolinergičnom krizom koju karakterizira teška mučnina, povraćanje, salivacija, znojenje, bradikardija, hipotenzija, respiratorna depresija, kolaps i konvulzije. Moguća je povećana slabost mišića koja može rezultirati smrću ukoliko se radi o respiratornim mišićima.

Postupanje

Kao i u svakom slučaju predoziranja, moraju se provesti opće suportivne mjere. Tercijarni antikolinergici poput atropina mogu se koristiti kao antidoti kod predoziranja donepezilkloridom. Preporučuje se intravenski atropin sulfat titriran do postizanja učinka: inicijalna doza od 1,0 do 2,0 mg iv. dok su sljedeće doze ovisne o kliničkom odgovoru. Atipični odgovori u krvnom tlaku i otkucajima srca primijećene su s ostalim kolinomimeticima kada ih se primjenjuje s kvaternarnim antikolinergicima kao što je glikopirolat. Nije poznato mogu li se donepezilklorid i/ili njegovi metaboliti odstraniti dijalizom (hemodijalizom, peritonealnom dijalizom ili hemofiltracijom).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici; Inhibitori kolinesteraze.
ATK oznaka: N06DA02.

Mehanizam djelovanja

Donepezilklorid je specifičan reverzibilan inhibitor acetilkolinesteraze, dominantne kolinesteraze u mozgu. Donepezilklorid je u *in vitro* uvjetima više od 1000 puta potentniji inhibitor tog enzima nego butirilkolinesteraze, enzima koji je prisutan uglavnom izvan središnjeg živčanog sustava.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U bolesnika koji boluju od Alzheimerove demencije, a koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, primjena jedne dnevne doze od 5 mg ili 10 mg lijeka Aricept proizvela je u stanju dinamičke ravnoteže inhibiciju djelovanja acetilkolinesteraze (mjereno u membranama eritrocita) od 63,6 % i 77,3 %, mjereno nakon doziranja. Inhibicija acetilkolinesteraze (AChE) u crvenim krvnim stanicama donepezilkloridom je pokazala korelaciju s promjenama u ADAS-Cog-u, ljestvici osjetljivosti koja ispituje određene aspekte kognicije. Potencijal donepezilklorida da promijeni smjer temeljne neuropatologije nije ispitan. Stoga se ne može razmotriti utječe li Aricept na progresiju bolesti.

Djelotvornost liječenja lijekom Aricept ispitivana je u četiri placebom kontrolirana ispitivanja, 2 ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci te 2 ispitivanja u trajanju od 1 godine.

U šestomjesečnom kliničkom ispitivanju, po završetku liječenja donepezilom, napravljena je analiza korištenjem kombinacije tri kriterija djelotvornosti: ADAS-Cog-a (mjera kognitivnog funkcionalnog stanja), dojma promjene temeljenog na razgovoru s kliničarom uz doprinos njegovatelja (CIBIC, mjera cjelovite funkcije) i Podljestvice dnevnih aktivnosti u ljestvici za mjerenje kliničke demencije (mjera sposobnosti u poslovima zajednice, domu, hobijima i osobnoj njezi).

Bolesnici koji su zadovoljili niže navedene kriterije smatraju se onima koji su pokazali odgovor na liječenje.

Reakcija = Pобољшanje na ADAS-Cog ljestvici za najmanje 4 boda
Nema pogoršanja CIBIC-a
Nema pogoršanja na Podljestvici dnevnih aktivnosti ljestvice za mjerenje kliničke demencije

	% Odgovora	
	Populacija koju se namjerava promatrati n=365	Procjenjiva populacija n=352
Placebo skupina	10%	10%
Aricept 5-mg skupina	18%*	18%*
Aricept 10-mg skupina	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Aricept je proizveo, u ovisnosti o dozi, statistički značajno povećanje u postotku bolesnika koji se smatraju onima koji su pokazali odgovor na terapiju.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Najviša razina u plazmi se postiže otprilike 3 do 4 sata nakon peroralne primjene. Koncentracije u plazmi i površina ispod krivulje povećavaju se razmjerno s dozom. Trajanje poluvijeka eliminacije je približno 70 sati te primjena višestrukih doza jednom dnevno rezultira postupnim približavanjem stanju dinamičke ravnoteže. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar od 3 tjedna od početka terapije. Jednom kada se postigne stanje dinamičke ravnoteže, koncentracije donepezilklorida u plazmi i s tim u vezi farmakodinamička aktivnost pokazuju vrlo malu varijabilnost tijekom dana.

Hrana ne utječe na apsorpciju donepezilklorida.

Distribucija

Oko 95 % donepezilklorida veže se na ljudske proteine u plazmi. Nije poznat plazma protein koji veže aktivni metabolit 6-O-desmetil donepezil. Raspodjela donepezilklorida u različitim tkivima tijela nije dostatno ispitana. Ipak, u studiji provedenoj na zdravim muškim dobrovoljcima, 240 sati nakon primjene doze od 5 mg ¹⁴C-označenog donepezilklorida, otprilike 28 % označenog donepezilklorida ostalo je neotkriveno. Ovo ukazuje na to da donepezilklorid i/ili njegovi metaboliti mogu ostati u tijelu više od 10 dana.

Biotransformacija/Eliminacija

Donepezilklorid se izlučuje nepromijenjen urinom i metabolizira se sustavom citokroma P450 u višestruke metabolite, od kojih nisu svi identificirani. Nakon primjene doze od 5 mg ¹⁴C-označenog donepezilklorida, radioaktivnost u plazmi, izražena u postotku primijenjene doze, je bila prisutna kao nepromijenjen donepezilklorid (30 %), 6-O-desmetil donepezil (11% - jedini metabolit koji pokazuje aktivnosti slične donepezilkloridu), donepezil cis-N-oksidi (9 %), 5-O-desmetil donepezil (7 %) i glukuronid konjugat 5-O-desmetil donepezil (3 %). Otprilike 57 % od ukupno primijenjene radioaktivnosti je ponovno dobiveno iz urina (17 % kao nepromijenjeni donepezil), a 14,5 % je ponovno dobiveno iz fecesa, što ukazuje na biotransformaciju i urinarno izlučivanje kao primarne putove eliminacije. Nema podataka koji bi ukazivali na enterohepatično cirkuliranje donepezilklorida i/ili njegovih metabolita.

Koncentracije donepezila u plazmi se smanjuju s poluvijekom eliminacije od otprilike 70 sati.

Spol, rasa i podaci o pušenju nemaju klinički značajnog utjecaja na koncentraciju donepezilklorida u plazmi. Farmakokinetika donepezila nije dostatno ispitana u zdravih starijih ispitanika ili u bolesnika koji pate od Alzheimerove bolesti ili vaskularne demencije. Ipak, srednja koncentracija u plazmi bolesnika odgovara onoj u mladim zdravim dobrovoljacima.

Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre imali su povećane koncentracije donepezila u stanju dinamičke ravnoteže; srednju AUC od 48 % i srednju C_{max} od 39 % (vidjeti dio 4.2.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Iscrpno ispitivanje na životinjama pokazalo je da donepezil uzrokuje nekoliko učinaka koji su drugačiji od poznatih farmakoloških učinaka koji su dosljedni njegovom djelovanju kolinergičnog stimulatora (vidjeti dio 4.9.). Donepezil nije pokazao mutagenost u testovima promjena stanica bakterija i sisavaca. Neki klastogeni učinci su primijećeni u *in vitro* uvjetima pri koncentracijama koje su toksične za stanice i pri koncentracijama koje su više od 3000 puta veće od koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Nisu uočeni klastogeni ili ostali genotoksični učinci mikronukleusa miševa u *in vivo* uvjetima. U ispitivanjima dugoročne karcinogenosti nije uočen onkogeni potencijal ni u štakora ni u miševa.

Donepezilklorid nije imao učinak na plodnost štakora i nije bilo dokaza teratogenosti ni u štakora, ni u kunića, ali je imao blagi negativni učinak na mrtvorodstvo i preživljavanje mladunčadi pri primjeni u skotnih štakorica doze 50 puta veća od one koja se primjenjuje u ljudi (vidjeti dio 4.6.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Aricept 5 mg filmom obložene tablete:

Jezgra tablete

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

celuloza, mikrokristalična

hidroksipropilceluloza

magnezijev stearat

Ovojnica tablete

talk; makrogol; hipromeloza; titanijev dioksid (E171)

Aricept 10 mg filmom obložene tablete:

Jezgra tablete

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

celuloza, mikrokristalična

hidroksipropilceluloza

magnezij stearat

Ovojnica tablete

talk; makrogol; hipromeloza; titanijev dioksid (E171) i željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti lijeka je 3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 (2x14) filmom obloženih tableta u (PVC/Al) blister strip pakiranju.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PFIZER CROATIA d.o.o.

Slavonska avenija 6

10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ARICEPT 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-615262859

ARICEPT 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-681092208

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27.travanj1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10.lipanj 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. veljače 2023.