

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Donepezil Pliva 5 mg filmom obložene tablete
Donepezil Pliva 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Donepezil Pliva 5 mg filmom obložena tableta:
Jedna 5 mg filmom obložena tableta sadrži 5 mg donepezilklorida u obliku hidrata.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 59,724 mg laktoze hidrata po tableti.

Donepezil Pliva tableta 10 mg filmom obložena tableta:
Jedna 10 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg donepezilklorida u obliku hidrata.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 119,448 mg laktoze hidrata po tableti.

Za cjeloviti popis svih pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Donepezil Pliva 5 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, filmom obložene bikonveksne tablete s ukošenim rubovima i utisnutom oznakom 'DN 5' na jednoj strani te promjera oko 7 mm.
Donepezil Pliva 10 mg filmom obložene tablete su žute, okrugle, filmom obložene bikonveksne tablete s ukošenim rubovima i utisnutom oznakom 'DN 10' na jednoj strani te promjera oko 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Donepezil tablete su indicirane za simptomatsko liječenje blage do umjerene Alzheimerove demencije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli/starije osobe:

Liječenje započinje dozom od 5 mg/dan (jedanput dnevno). Dozu od 5 mg/dan potrebno je primjenjivati najmanje mjesec dana da 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 (jedanput dnevno). Najveća preporučena dnevna doza je 10 mg. Doze više od 10 mg na dan nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima.

Liječenje se mora započeti i biti 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 smije se započeti samo onda ako bolesnik ima osobu koja se za njega brine i koja će pratiti da li redovito uzima lijek. Terapija održavanja može se nastaviti sve dok god

postoje terapijski korisni učinci za bolesnika. Stoga je potrebno redovito ocjenjivati kliničku korist donepezila. U slučaju da više nema dokazanog terapijskog učinka, potrebno je razmotriti prekid liječenja Individualni odgovor na donepezil se ne može predvidjeti.

Nakon prekida liječenja uočeno je postupno slabljenje povoljnih učinaka donepezila.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega i jetre:

Za bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega može se primjenjivati sličan režim doziranja budući da to stanje ne utječe na klirens donepezilklorida.

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Donepezil se uzima peroralno, navečer, neposredno prije spavanja.

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

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Anestezija: Postoji mogućnost da donepezil, kao inhibitor kolinesteraze pojača mišićnu opuštenost izazvanu sukcinilkolinom tijekom anestezije.

Kardiovaskularni poremećaji: Zbog svojega farmakološkog djelovanja, inhibitori kolinesteraze mogu imati vagotonične učinke na srčanu frekvenciju (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. nekompenzirano 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 koji su izloženi većemu riziku od razvoja ulkusa, npr. oni koji imaju ulkusnu bolest u anamnezi, ili oni koji istodobno uzimaju

nesteroidne protuupalne lijekove (engl. kratica NSAIDs). Ipak, klinička ispitivanja s donepezilom nisu, u odnosu na placebo, pokazala povećanje u incidenciji bilo peptičke ulkusne bolesti bilo gastrointestinalnog krvarenja.

Genitourinarna stanja: Iako to nije primijećeno u kliničkim ispitivanjima donepezila, kolinomimetici mogu uzrokovati opstrukciju istjecanja iz mokraćnog mjehura.

Neurološka stanja: Napadaji: Vjeruje se da kolinomimetici imaju određeni potencijal za izazivanje generaliziranih konvulzija. No, napadaji mogu također biti manifestacija Alzheimerove bolesti.

Kolinomimetici mogu uzrokovati pogoršanje 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 mioglobunuriju (rabdomiolizu) 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 svojeg kolinomimetičkih djelovanja, inhibitore kolinesteraze potrebno je pažljivo prosivati bolesnicima koji u anamnezi imaju astmu ili opstruktivnu plućnu bolest.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu donepezila s drugim inhibitorima acetilkolinesteraze, agonistima ili antagonistima kolinergičnog sustava.

Teško oštećenje funkcije jetre: Nema podataka o bolesnicima 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 5 mg donepezilklorida, 5/206 (2,4%) pri primjeni 10 mg donepezilklorida te 7/199 (3,5%) uz placebo.

U drugom ispitivanju stopa smrtnosti iznosila je 4/208 (1,9%) pri primjeni 5 mg donepezilklorida, 3/215 (1,4%) pri primjeni 10 mg donepezilklorida te 1/193 (0,5%) uz placebo.

U trećem ispitivanju stopa smrtnosti iznosila je 11/648 (1,7%) pri primjeni 5 mg donepezilklorida te 0/326 (0%) pri primjeni placeba.

Stopa smrtnosti za sva tri kombinirana ispitivanja VaD-e u skupini liječenoj donepezilkloridom (1,7%) bila je brojčano veća nego u placebo skupini (1,1%). Međutim, ova razlika nema statistički značaj.

Čini se da je većina smrtnih slučajeva, kod bolesnika koji su primali donepezilklorid ili placebo, bila posljedica različitih vaskularnih uzroka koji su se i mogli očekivati kod starije populacije s podležećom vaskularnom bolesti. Analiza svih ozbiljnih ishoda vaskularnih događaja (s fatalnim ishodom ili ne) pokazala je da nema razlike u stopi pojave između placebo grupe i grupe bolesnika koji su uzimali donepezilklorid.

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

Pomoćne tvari

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..

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Donepezilklorid i/ili bilo koji od njegovih metabolita ne inhibiraju metabolizam teofilina, varfarina, cimetidina ili digoksina u ljudi. Istovremena primjena digoksina ili cimetidina ne utječe na metabolizam donepezilklorida. Ispitivanja u „*in vitro*“ uvjetima su pokazala da su citokrom P450 izoenzima 3A4 te u manjem opsegu 2D6 uključeni u metabolizam donepezila. Ispitivanja interakcija lijeka, koja su provedena u „*in vitro*“ uvjetima, pokazala su da su ketokonazol i kinidin, inhibitori CYP3A4 i 2D6, inhibirali metabolizam donepezila. Stoga ovi i drugi CYP3A4 inhibitori, kao što su itrakonazol i eritromicin, te inhibitori CYP2D6, kao što je fluoksetin, 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. S obzirom na to da nije poznata jačina inhibicijskog ili induksijskog učinka, takve je kombinacije 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 je 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 antidepressive (npr. citalopram, escitalopram, amitriptilin)
druge antipsihotike (npr. derivate fenotiazina, sertindol, pimozid, 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 da teratogeni učinak, ali su pokazala perinatalnu i postnatalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Nije poznat potencijalni rizik za ljude.

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

Dojenje

Donepezil se izlučuje u majčino mlijeko kod štakora. Nije poznato izlučuje li se i u majčino mlijeko u čovjeka. Ispitivanja na ženama koje doje nisu provedena. Stoga žene koje uzimaju donepezil ne smiju dojiti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Donepezil ima mali ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilom i strojevima.

Demencija može uzrokovati oslabljenu sposobnost upravljanja vozilima ili utjecati na sposobnost upravljanja strojevima. Nadalje, donepezil može inducirati umor, omaglicu i grčeve u mišićima i to uglavnom na početku liječenja ili pri povećavanju doze. Liječnik koji liječi bolesnika mora redovito ocjenjivati sposobnost bolesnika koji uzimaju donepezil za nastavak upravljanja vozilima i rada na složenim strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave su proljev, grčevi u mišićima, umor, mučnina, povraćanje i nesanica.

Nuspojave za koje je zabilježeno da su nastupile u više od jednog slučaja, navedene su niže u tekstu prema organskim sustavima i prema učestalosti.

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

Klasifikacija organskih sustava	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 Insomnija	Napadaj*	Ekstrapiramidalni 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	Proljev Mučnina	Povraćanje Smetnje u abdomenu	Gastrointestinalno krvarenje Ulкуси želuca i dvanaesnika Pojačano izlučivanje sline			
Poremećaji jetre i žuči				Poremećaj funkcije jetre		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
				uključujući hepatitis***		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Svrbež				
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Grčevi u mišićima			Rabdomioliza****	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Urinarna inkontinencija				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Glavobolja	Umor Bol				
Pretrage			Manji porast koncentracije mišićne kreatinkinaze 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 halucinacije abnormalnih snova, noćne more, agitacije ili agresivnog ponašanja povukli su se nakon smanjenja doze ili prekida liječenja.

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

****Prijavljeno je da rabdomioliza 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

Procijenjeni medijan letalne doze donepezilklorida nakon primjene jedne peroralne doze iznosi u miševa i štakora 45 odnosno 32 mg/kg, ili oko 225 i 160 puta viša doza od maksimalno preporučene humane doze, koja iznosi 10 mg na dan. U životinja su zapaženi znakovi kolinergične stimulacije koji su bili povezani s primjenom doze, a uključivali su smanjeno spontano kretanje, inklinirajuću poziciju, teturanje, lakrimaciju, kloničke konvulzije, respiratornu depresiju, salivaciju, miozu, fascikulaciju i nižu temperaturu površine tijela.

Predoziranje inhibitorima kolinesteraze može rezultirati kolinergičnom krizom koju karakterizira teška mučnina, povraćanje, salivacija, znojenje, bradikardija, hipotenzija, respiratorna depresija, kolaps i konvulzije. Postoji mogućnost sve veće slabosti mišića koja može rezultirati smrću, ako su zahvaćeni respiratorni mišići.

Kao u svakom slučaju predoziranja, moraju se provesti opće suportivne mjere. Kao antidot za predoziranje donepezilom mogu se koristiti tercijarni antikolinergici, kao što je atropin. Preporučuje se intravenski atropin sulfat koji se titrira do postizanja učinka: početna doza od 1,0 do 2,0 mg IV, a nakon toga doze koje se temelje na kliničkom odgovoru. Zabilježene su atipične reakcije krvnoga tlaka i srčane frekvencije s drugim kolinomimeticima, kada su se davali istovremeno s kvaternarnim antikolinergicima kao što je glikopirilat. Nije poznato mogu li se donepezilklorid i/ili njegovi metaboliti uklanjati dijalizom (hemodijalizom, peritonealnom dijalizom ili hemofiltracijom).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici; Lijekovi protiv demencije; Inhibitori kolinesteraze.
ATK oznaka: N06DA02

Mehanizam djelovanja

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

Alzheimerova demencija

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

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

U 6-mjesečnom kliničkom ispitivanju, po završetku liječenja donepezilom učinjena je analiza uz primjenu kombinacije tri kriterija učinkovitosti: 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 ispunjavali niže navedene kriterije, smatrani su osobama koje su pokazale odgovor na liječenje.

Reakcija = Pобољшanje na skali ADAS-Cog od 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
Skupina na placebo	10%	10%
Skupina na 5 mg donepezila	18% *	18% *
Skupina na 10 mg donepezila	21% *	22% **

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

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

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. Poluvrijeme eliminacije je približno 70 sati te tako primjena višestrukih doza jednom na dan rezultira postupnim približavanjem stanju dinamičke ravnoteže. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se u roku od 3 tjedna od početka terapije. Jednom kada se postigne stanje dinamičke ravnoteže, koncentracije donepezilklorida u plazmi, i s time povezana farmakodinamička aktivnost, pokazuju tijekom dana vrlo malu varijabilnost.

Hrana ne utječe na apsorpciju donepezilklorida.

Distribucija

Oko 95% donepezilklorida veže se na humane proteine plazme. Nije poznat plazma protein koji veže aktivni metabolit 6-O-desmetil donepezil. Raspodjela donepezilklorida u različitim tkivima tijela nije dostatno ispitana. No, u ispitivanju provedenom na zdravim muškim dobrovoljcima, 240 sati nakon primjene doze od 5 mg ¹⁴C-označenog donepezilklorida, otprilike 28% označenog donepezilklorida ostalo je neotkriveno. To navodi na zaključak da donepezilklorid i/ili njegovi metaboliti mogu ostati u tijelu duže 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, plazmatska je radioaktivnost, izražena kao postotak primijenjene doze, bila prisutna prvenstveno kao nepromijenjen donepezilklorid (30%), 6-O-desmetil donepezil (11% - jedini metabolit koji pokazuje aktivnost sličnu 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% u obliku nepromijenjenog donepezila), a 14,5% je ponovno dobiveno iz fecesa, što navodi na zaključak da su primarni putevi eliminacije biotransformacija i urinarno izlučivanje. Nema podataka koji bi ukazivali na enterohepatalno kolanje donepezilklorida i/ili njegovih metabolita.

Plazmatske se koncentracije donepezila smanjuju s vremenom poluživota od otprilike 70 sati.

Spol, rasa i pušenje nemaju klinički značajan utjecaj na koncentraciju donepezilklorida u plazmi.

Farmakokinetika donepezila nije dostatno ispitana u zdravih starijih ispitanika ili u bolesnika koji boluju

od Alzheimerove bolesti ili vaskularne demencije. Ipak, srednja koncentracija u plazmi bolesnika odgovara onoj u mladih zdravih dobrovoljaca.

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opsežno je ispitivanje na eksperimentalnim životinjama pokazalo da ovaj sastojak uzrokuje nekoliko učinaka koji su drugačiji od poznatih farmakoloških učinaka koji su dosljedni s njegovim djelovanjem kolinergičnog stimulatora (vidjeti dio 4.9.). Donepezil nije pokazao mutagenost u testovima promjena stanica bakterija i sisavaca. Neki klastogeni učinci zapaženi su u „*in vitro*“ uvjetima pri koncentracijama koje su toksične za stanice i pri koncentracijama koje su 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 učinak na mrtvorodstvo i preživljavanje mladunčadi pri primjeni doze u skotnih štakorica koja je 50 puta veća od one koja se primjenjuje u ljudi (vidjeti dio 4.6.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

kukuruzni škrob
laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat, vrste A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film-ovojnica:

5 mg filmom obložena tableta:

boja Opadry II, bijela koja sadrži:
laktoza hidrat
HPMC 2910 Hipromeloza 15 cP
titanijev dioksid (E 171)
makrogol 4000.

10 mg filmom obložena tableta:

boja Opadry II, žuta koja sadrži:
laktoza hidrat
HPMC 2910 hipromeloza 15 cP
titanijev dioksid (E 171)
makrogol 4000
željezov oksid, žuti (E 172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Donepezil Pliva 5 mg filmom obložene tablete: 28 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru.
Donepezil Pliva 10 mg filmom obložene tablete: 28 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

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

Donepezil Pliva 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-058308404
Donepezil Pliva 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-170495185

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. listopada 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. srpnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. listopada 2022.