

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Δ

Donecept<sup>®</sup>, 5 mg, film tablete

Δ

Donecept<sup>®</sup>, 10 mg, film tablete

INN: donepezil

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Donecept, 5 mg, film tablete:*

Jedna film tableta sadrži 5,22 mg donepezil-hidrochlorid, monohidrata, što odgovara 5 mg donepezil-hidrochlorida, što odgovara 4,56 mg donepezila.

*Donecept, 10 mg, film tablete:*

Jedna film tableta sadrži 10,44 mg donepezil-hidrochlorid, monohidrata, što odgovara 10 mg donepezil-hidrochlorida, što odgovara 9,12 mg donepezila.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

*Donecept, 5 mg, film tablete:*

Jedna film tableta sadrži 97,35 mg laktoze, monohidrata.

*Donecept, 10 mg, film tablete:*

Jedna film tableta sadrži 194,70 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

*Donecept, 5 mg, film tablete:*

Okrugle, bikonveksne film tablete, bele boje, prečnika 7 mm, sa utisnutom oznakom DZ5 sa jedne strane.

*Donecept, 10 mg, film tablete:*

Okrugle, bikonveksne film tablete, svetložute boje, prečnika 9 mm, sa utisnutom oznakom DZ10 sa jedne strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Donecept je indikovano za simptomatsko lečenje blage do umereno teške Alchajmerove demencije.

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

#### *Odrasli/starije osobe:*

Lečenje se započinje dozom od 5 mg dnevno (doziranje jednom dnevno). Doza od 5 mg dnevno treba da se primenjuje najmanje mesec dana da bi se omogućila procena najranijih kliničkih odgovora i da bi donepezil postigao ravnotežne koncentracije u plazmi. Posle kliničke procene jednomesečne primene leka u dozi od 5 mg dnevno, doza leka Donecept se može povećati na 10 mg dnevno (doziranje jednom dnevno). Maksimalna preporučena dnevna doza je 10 mg. Doze veće od 10 mg dnevno nisu ispitivane u kliničkim studijama.

Lečenje treba da započne i kontroliše lekar koji ima iskustvo u dijagnostikovanju i lečenju Alchajmerove demencije. Dijagnozu treba postaviti na osnovu prihvaćenih smernica (npr. DSM IV, MKB 10). Lečenje donepezilom treba započeti samo ako postoji osoba koja se stara o pacijentu i koja će redovno kontrolisati primenu leka. Terapija održavanja treba da traje onoliko dugo koliko postoji terapijska korist za pacijenta. Zbog toga, klinička korist primene donepezila mora se procenjivati u redovnim vremenskim intervalima. Prekid lečenja treba razmotriti onda kada dokazi o terapijskom dejstvu leka više nisu prisutni. Individualni odgovor na primenu donepezila se ne može predvideti.

Po prekidu terapije, zapaža se postepeno smanjenje korisnih dejstava leka Donecept.

#### *Pedijatrijska populacija*

Ne preporučuje se primena leka Donecept kod dece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina.

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre:*

Slični režim doziranja može se primeniti i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, pošto to stanje ne utiče na klirens donepezil-hidrohlorida.

Zbog mogućeg povećanja izloženosti donepezilu, u slučajevima blagog do umerenog oštećenja funkcije jetre (videti odeljak 5.2), povećanje doze treba prilagoditi individualnoj podnošljivosti leka. Nema podataka o primeni leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

### Način primene

Lek Donecept se uzima oralno, uveče, neposredno pre spavanja.

## 4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na donepezil-hidrohlid, piperidinske derivate ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

## 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primena donepezila kod pacijenata sa teškom Alchajmerovom demencijom, zatim kod pacijenata sa drugim tipovima demencije ili narušenim pamćenjem (npr. pad kognitivnih funkcija sa starenjem) nije ispitivana.

## *Anestezija*

Lek Donecept, kao inhibitor holinesteraze, verovatno će pojačati mišićnu relaksaciju izazvanu sukcinilholinom za vreme anestezije.

### *Kardiovaskularna stanja*

Usled svog farmakološkog dejstva, inhibitori holinesteraze mogu imati vagotinična dejstva na srčanu frekvenciju (npr. bradikardija). Potencijal za nastanak tog dejstva može da bude od posebne važnosti za pacijente koji imaju sindrom bolesnog sinusa (engl. *sick sinus syndrome*) ili druge poremećaje supraventrikularnog sprovođenja, kao što su sinoatrijalni ili atrioventrikularni blok.

Zabeleženi su slučajevi sinkope i konvulzija tokom primene donepezila. U takvim slučajevima treba uzeti u obzir mogući srčani blok ili dugu sinusnu pauzu.

### *Gastrointestinalna stanja*

Kod pacijenata sa povećanim rizikom za nastanak ulkusa, npr. oni sa istorijom ulkusne bolesti ili pacijenti koji istovremeno uzimaju nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL), treba pratiti stanje da bi se uočili simptomi. Međutim, u kliničkim studijama donepezil nije pokazao povećanje incidence peptičke ulkusne bolesti ili gastrointestinalnog krvarenja u odnosu na placebo.

### *Genitourinarna stanja*

Holinomimetici mogu da prouzrokuju opstrukciju izlaznog trakta mokraćne bešike, iako to u kliničkim studijama sa donepezilom nije zapaženo.

### *Neurološka stanja:*

Konvulzije – holinomimetici mogu imati potencijal da prouzrokuju generalizovane konvulzije, mada ova aktivnost može takođe da bude manifestacija Alchajmerove bolesti. Holinomimetici indukuju ili mogu da dovedu do egzacerbacije ekstrapiramidalnih simptoma.

### *Neuroleptički maligni sindrom (NMS)*

NMS, potencijalno životno-ugrožavajuće stanje koje karakteriše hipertermija, rigidnost mišića, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, poremećaj svesti i povišene vrednosti kreatin fosfokinaze u serumu, prijavljivan je veoma retko u vezi sa primenom donepezila, naročito kod pacijenata koji su istovremeno dobijali antipsihotike. Dodatni znaci mogu da uključe mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutnu bubrežnu insuficijenciju. Ukoliko se kod pacijenta pojave znaci i simptomi koji upućuju na NMS, ili ukoliko je prisutna povišena telesna temperatura nepoznatog uzroka bez preatećih kliničkih manifestacija NMS, terapiju donepezilom treba obustaviti.

### *Respiratorna stanja*

S obzirom na holinomimetička dejstva, inhibitore holinesteraze treba s oprezom primenjivati kod pacijenata sa astmom u anamnezi ili opstruktivnom bolešću pluća.

Preporučuje se da se izbegava istovremena primena leka Donecept sa drugim inhibitorima acetilholinesteraze, kao i holinergetičkim agonistima i antagonistima.

### *Teško oštećenje funkcije jetre*

Nema podataka o primeni donepezila kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

### *Mortalitet u kliničkim ispitivanjima vaskularne demencije*

Tri klinička ispitivanja u trajanju od 6 meseci sprovedena su kod ispitanika koji su ispunjavali NINDS-AIREN kriterijume za verovatnu ili moguću vaskularnu demenciju (VaD). NINDS-AIREN kriterijumi dizajnirani su tako da omoguće identifikaciju pacijenata sa demencijom vaskularnog porekla, a da isključe pacijente sa Alchajmerovom bolešću. U prvoj studiji stope mortaliteta bile su: 2/198 (1,0%) kod pacijenata koji su dobijali donepezil-hidrohlorid u dozi od 5

mg, 5/206 (2,4%) kod pacijenata koji su dobijali donepezil-hidrohlorid u dozi od 10 mg i 7/199 (3,5%) kod pacijenata koji su dobijali placebo. U drugoj studiji stope mortaliteta bile su: 4/208 (1,9%) kod pacijenata koji su dobijali donepezil-hidrohlorid u dozi od 5 mg, 3/215 (1,4%) kod pacijenata koji su dobijali donepezil-hidrohlorid u dozi od 10 mg i 1/193 (0,5%) kod pacijenata koji su dobijali placebo. U trećoj studiji stope mortaliteta bile su: 11/648 (1,7%) kod pacijenata koji su dobijali donepezil-hidrohlorid u dozi od 5 mg, a 0/326 (0%) kod pacijenata koji su dobijali placebo.

Stope mortaliteta u ove tri VaD studije bile su numerički više u grupi koja je dobijala donepezil-hidrohlorid (1,7%) u odnosu na placebo grupu (1,1%), ali ova razlika nije bila statistički značajna. Uzrok smrti kod najvećeg broja pacijenata, bilo da su dobijali donepezil-hidrohlorid ili placebo, bio je vaskularnog porekla, što se i moglo očekivati u ispitivanoj populaciji starijih pacijenata sa već postojećim vaskularnim oboljenjem. Analiza svih ozbiljnih nefatalnih i fatalnih vaskularnih događaja nije pokazala da postoji nikakva statistički značajna razlika među grupama koje su dobijale donepezil-hidrohlorid i placebo.

Analiza objedinjenih rezultata studija Alchajmerove bolesti (n=4146), kao i objedinjenih podataka iz studija Alchajmerove bolesti i studija vaskularne demencije (n=6888), pokazala je da su stope mortaliteta u placebo grupi numerički premašivale stope za grupu koja je dobijala donepezil-hidrohlorid.

#### *Pomoćne supstance*

Ovaj lek sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Donepezil-hidrohlorid i/ili bilo koji od njegovih metabolita ne inhibiraju metabolizam teofilina, varfarina, cimetidina i digoksina kod ljudi. Na metabolizam donepezil-hidrohlorida ne utiče istovremena primena digoksina ili cimetidina. Studije *in vitro* su pokazale da su za metabolizam donepezila odgovorni izoenzimi citohroma P450, i to izoenzim 3A4 i, u nešto manjoj meri 2D6. Studije interakcije lekova *in vitro* su pokazale da ketokonazol i hinidin, inhibitori izoenzima 3A4, odnosno 2D6, inhibiraju metabolizam donepezila. Otuda, i drugi CYP3A4 inhibitori, kao što su itrakonazol i eritromicin, i CYP2D6 inhibitori poput fluoksetina, mogu da inhibiraju metabolizam donepezila. U studiji kod zdravih dobrovoljaca, ketokonazol je doveo do povećanja prosečnih koncentracija leka za oko 30%. Induktori enzima, kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin i alkohol mogu da smanje koncentraciju donepezila. S obzirom na to da je tačan stepen intenzitet ovih inhibirajućih ili indukujućih dejstava nepoznat, kombinacije ovih lekova treba oprezno primenjivati. Donepezil-hidrohlorid poseduje potencijal da utiče na dejstva lekova koji imaju antiholinergičku aktivnost. Takođe, ovaj lek ima sinergistička dejstva prilikom istovremene primene sukcinilholina i drugih neuromuskularnih blokatora, holinergičkih agonista ili beta blokatora koji imaju dejstvo na sprovodni sistem srca.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni donepezila kod žena u trudnoći.

Studije na životinjama nisu pokazale teratogene efekte, ali su pokazale da postoji peri- i postnatalna toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Lek Donecept ne treba primenjivati u trudnoći, osim ukoliko je to apsolutno neophodno.

##### Dojenje

Donepezil se izlučuje u mleko ženki pacova. Nije poznato da li se donepezil-hidrochlorid izlučuje u humano mleko, niti su rađene studije na ženama u periodu dojenja. Zbog toga, žene koje primenjuju donepezil ne treba da doje.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Donepezil ima mali do umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Demencija uzrokuje smanjenje sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pored toga, donepezil može da indukuje zamor, vrtoglavicu i grčeve u mišićima, posebno pri otpočinjanju terapije ili pri povećanju doze. Ordinirajući lekar treba da prati zdravstveno stanje pacijenta i rutinski proverava sposobnost pacijenta koji je na ovakvoj terapiji, u pogledu mogućnosti za upravljanje vozilom i rukovanje složenim mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Najčešća neželjena dejstva su: dijareja, grčevi u mišićima, zamor, mučnina, povraćanje i insomnija. Neželjena dejstva su prikazana tabelarno prema klasama sistema organa i učestalosti ispoljavanja.

Prema učestalosti klasifikovana su kao: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko
Infekcije i infestacije		Obična prehlada			
Poremećaji metabolizma i ishrane		Anoreksija			
Psihijatrijski poremećaji		Halucinacije** Agitacija** Agresivno ponašanje** Abnormalni snovi i noćne more**			
Poremećaji nervnog sistema		Sinkopa* Vrtoglavica Nesanica	Konvulzije*	Ekstrapiramidalni simptomi	Neuroleptički maligni sindrom
Kardiološki poremećaji			Bradikardija	SA blok AV blok	
Gastrointestinalni poremećaji	Proliv Mučnina	Povraćanje Abdominalni poremećaji	Gastrointestinalno krvarenje Gastrični i duodenalni ulkusi Hipersekrecija salive		

Hepatobilijarni poremećaji				Poremećaj funkcije jetre, uključujući i hepatitis***	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Svrab			
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Grčevi u mišićima			Rabdomioliza****
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Urinarna inkontinencija			
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Glavobolja	Zamor Bol			
Ispitivanja			Manji porast koncentracije mišićne kreatin kinaze u serumu		
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		Nezgode			

\* Prilikom ispitivanja pacijenata sa sinkopom ili konvulzijama, treba razmotriti mogućnost srčanog bloka ili dugih sinusnih pauza (videti odeljak 4.4)

\*\* Izveštaji o halucinacijama, abnormalnim snovima, noćnim morama, agitaciji i agresivnom ponašanju ukazuju da su sve promene nestale smanjivanjem doze ili obustavljanjem primene leka.

\*\*\*U slučajevima neobjašnjivog poremećaja funkcije jetre, treba razmotriti prekid primene donepezila.

\*\*\*\*Pojava rabdomiolize je prijavljivana nezavisno od pojave neuroleptičkog malignog sindroma, i bila je vremenski blisko povezana sa inicijalnom primenom donepezila ili povećanjem njegove doze.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Procenjena medijana letalne doze donepezil-hidrohlorida posle primene pojedinačne oralne doze kod miševa iznosi 45 mg/kg, a kod pacova 32 mg/kg, odnosno, da je ova doza 225 i 160 puta veća od preporučene maksimalne doze za ljude od 10 mg dnevno. Kod životinja su zapaženi znaci dozno-

zavisne holinergičke stimulacije: redukcija spontanih pokreta, ležeći položaj, izmenjen hod, lakrimacija, kloničke konvulzije, depresija disanja, salivacija, mioza, fascikulacije i sniženje telesne temperature.

Pri predoziranju inhibitorima holinesteraze može da nastupi holinergička kriza koju karakteriše teška mučnina, povraćanje, salivacija, znojenje, bradikardija, hipotenzija, respiratorna depresija, kolaps i konvulzije.

Povećanje mišićne slabosti može da zahvati respiratornu muskulaturu i dovede do smrtnog ishoda.

U slučaju predoziranja treba primeniti opšte potporne mere. Antidoti kod predoziranja donepezilom su terciarni antiholinergici, kao što je atropin. Preporučuje se da je inicijalna doza atropin-sulfata od 1 do 2 mg intravenski, a zatim doze treba pažljivo titrirati do željenog kliničkog odgovora. Atipične promene krvnog pritiska i srčane frekvencije zabeležene su pri istovremenoj primeni drugih holinomimetika i kvaternernih antiholinergika, kao što je glikopirolat. Nije poznato da li se donepezil-hidrochlorid i/ili njegovi metaboliti mogu ukloniti iz organizma dijalizom (hemodijalizom, peritonealnom dijalizom, ili hemofiltracijom).

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Psihoanaleptici; antiholinesteraze

**ATC šifra:** N06DA02

#### Mehanizam dejstva

Donepezil-hidrochlorid je specifični i reverzibilni inhibitor acetilholinesteraze, predominantne holinesteraze u mozgu.

U *in vitro* uslovima donepezil-hidrochlorid 1000 puta snažnije inhibira ovaj enzim nego butirilholinesterazu, enzim koji je više zastupljen izvan centralnog nervnog sistema.

#### Alchajmerova demencija

Kod pacijenata sa Alchajmerovom demencijom koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima, primena pojedinačne dnevne doze od 5 mg ili 10 mg donepezil-hidrochlorida, dovela je do inhibicije aktivnosti acetilholinesteraze (merene u membranama eritrocita) u stanju ravnoteže za 63,6% (doza od 5 mg), odnosno 77,3% (doza od 10 mg), kada je merenje obavljeno posle davanja leka. Pokazano je da je stepen inhibicije acetilholinesteraze (AchE) u eritrocitima u korelaciji sa promenama na ADAS-Cog skali, senzitivnoj skali za ispitivanje određenih aspekata kognitivne funkcije. Potencijal donepezil-hidrochlorida da menja neuropatološke promene nije ispitivan, tako da se ne može smatrati da ovaj lek ima uticaj na samu progresiju bolesti.

Efikasnost terapije donepezilom je ispitivan u četiri placebo-kontrolisane studije, od toga dve šestomesečne i dve jednogodišnje.

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 6 meseci, na kraju lečenja donepezilom sprovedena je analiza kombinacije 3 kriterijuma efikasnosti: ADAS-Cog (meri se kognitivna sposobnost), CIBIC (engl. *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input*) (meri se ukupno funkcionisanje), *Activities of Daily Living Subscale of Clinical Dementia Rating Scale* (meri se sposobnost pacijenta za svakodnevni život u zajednici, kući, bavljenje hobijima, kao i njegova sposobnost staranja o sebi).

Pacijenti koji su ispunili kriterijume navedene u narednom tekstu, smatrani su pacijentima koji su postigli terapijski odgovor.

Odgovor = Poboljšanje na ADAS-Cog skali za najmanje

4poena

Bez pogoršanja na CIBIC + skali

Nema pogoršanja *Activities of Daily Living Subscale of Clinical Dementia Rating Scale*

	% Odgovora	
	Pacijenti predviđeni za terapiju n=365	Pacijenti predviđeni za evaluaciju n=352
Placebo grupa	10%	10%
Grupa sa donepezilom u dozi od 5 mg	18%*	18%*
Grupa sa donepezilom u dozi od 10 mg	21%*	22%**

\* p<0,05

\*\* p<0,01

Donepezil je doveo do dozno-zavisnog i statistički značajnog povećanja procenta pacijenata za koje se procenjuje da su odgovorili na terapiju.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Maksimalne koncentracije u plazmi dostižu se približno 3 do 4 sata posle oralne primene. Koncentracije u plazmi i površina ispod krive povećavaju se proporcionalno primenjenoj dozi leka. Terminalno poluvreme dispozicije iznosi približno 70 sati, otuda primena višestrukih pojedinačnih dnevnih doza dovodi do postepenog dostizanja stanja ravnoteže. Stanje ravnoteže dostiže se za otprilike 3 sedmice od otpočinjanja terapije. Kada se postigne stanje ravnoteže, koncentracija donepezil-hidrohlorida u plazmi i odgovarajuće farmakodinamsko dejstvo pokazuje male varijacije u toku dana.

Hrana ne utiče na resorpciju donepezil-hidrohlorida.

### Distribucija

Kod ljudi približno 95% leka se vezuje za proteine plazme. Nije poznato da li i aktivni metabolit, 6-O-demetildonepezil ima afinitet za vezivanje za proteine plazme. Distribucija donepezil-hidrohlorida u različitim tkivima nije definitivno ispitana. Međutim, u studiji (engl. *mass balance study*) kod zdravih muškaraca-dobrovoljaca, 240 sati posle primene pojedinačne doze od 5 mg <sup>14</sup>C obeleženog donepezil-hidrohlorida, oko 28% radioobeležnog leka nije detektovano. Ovo ukazuje da donepezil-hidrohlord i/ili njegovi metaboliti mogu da perzistiraju u organizmu i duže od 10 dana.

### Biotransformacija/eliminacija

Donepezil-hidrohlord ima dvostruki put eliminacije: izlučuje se nepromenjen putem urina i metaboliše se sistemom citohroma P450 do više metabolita, od kojih nisu svi identifikovani. Kada se primeni pojedinačna doza od 5 mg <sup>14</sup>C-obeležnog donepezil-hidrohlorida, i prati radioaktivnost u plazmi, izražena kao procenat od primenjene doze, uočava se, uglavnom, prisustvo nepromenjenog donepezil-hidrhlorida (30%), 6-O-demetildonepezila (11% - jedini metabolit koji pokazuje farmakološku aktivnost sličnu kao i sam donepezil-hidrohlord), donepezil-cis-N-oksud (9%), 5-O-demetildonepezil (7%) i glukuronid konjugat 5-O-demetildonepezila (3%). Približno 57% od ukupno primenjene radioaktivnosti otkriveno je u urinu (17% kao nepromenjeni donepezil), a 14,5% je otkriveno u fecesu, što ukazuje da su biotransformacija i izlučivanje putem urina primarni putevi eliminacije. Nema podataka koji bi ukazivali da postoji enterohepatička recirkulacija bilo za donepezil-hidrohlord, bilo za njegove metabolite.

Koncentracije donepezil-hidrohlorida u plazmi snižavaju se u korelaciji sa poluvremenom eliminacije koje je oko 70 sati.

Pol, rasa i pušački status u anamnezi nemaju klinički značajan uticaj na koncentracije donepezil-hidrohlorida u plazmi.

Farmakokinetika donepezila nije formalno ispitivana kod zdravih starijih ispitanika, niti kod pacijenata obolelim od demencije Alchajmerovog ili vaskularnog tipa. Međutim, prosečne koncentracije u plazmi kod pacijenata, približne su koncentracijama kod mladih zdravih dobrovoljaca.

Pacijenti sa blago do umereno oštećenom funkcijom jetre imaju povišene koncentracije donepezila u stanju ravnoteže; srednja vrednost PIK (površina ispod krive) povećana je za 48%, a srednja vrednost maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) za 39% (videti odeljak 4.2).

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Opsežni testovi na eksperimentalnim životinjama pokazali su da ova supstanca prouzrokuje nekoliko drugih dejstava koji se ne mogu svrstati u farmakološka dejstva donepezila kao holinergičkog stimulatora (videti odeljak 4.9). Donepezil nije ispoljio mutagenost u testovima na ćelijama bakterija i sisara. Neki klastogeni efekti zapaženi su u *in vitro* testovima pri koncentracijama koje su znatno veće od toksičnih za ćelije i 3000 puta veće od koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže. Nikakvi klastogeni, niti drugi genotoksički efekti nisu uočeni na modelima mišijih mikronukleusa u *in vivo* testovima. U dugotrajnim studijama koje su istraživale karcinogenost na pacovima i miševima nije pokazano da donepezil ima onkogeni potencijal.

Donepezil-hidrohlordid nije ispoljio nikakav efekat na fertilitet pacova, niti je imao teratogene efekte na pacovima ili kunićima, ali je u manjoj meri zapažena mrtvorodenost i uticaj na rano preživljavanje mladunčadi posle davanja leka skotnim ženkama pacova u dozama koje su bile 50 puta veće od preporučenih doza za primenu kod ljudi (videti odeljak 4.6).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

*Donecept, 5 mg, film tablete:*

Jezgro film tablete:

Laktoza, monohidrat;

Skrob, kukuruzni;

Celuloza, mikrokristalna;

Magnezijum-stearat.

Obloga film tablete:

*Opadry II 85F18378 White, sastav:*

Talk;

Makrogol 3350;

Polivinilalkohol;

Titan-dioksid (E171).

*Donecept, 10 mg, film tablete:*

Jezgro film tablete:

Laktoza, monohidrat;

Skrob, kukuruzni;

Celuloza, mikrokristalna;  
Magnezijum-stearat.

Obloga film tablete:

*Opadry II 85F32120 Yellow, sastav:*

Talk;

Makrogol 3350;

Polivinilalkohol;

Titan-dioksid (E171);

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>**

Unutrašnje pakovanje je PVC/Alu blister koji sadrži 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera (ukupno 28 film tableta) i

Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD, Đorđa Stanojevića 12, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj prve dozvole:

*Donecept, 5 mg, film tablete:* 4627/2009/12

*Donecept, 10 mg, film tablete:* 3929/2009/12

Broj poslednje obnove dozvole:

*Donecept, 5 mg, film tablete:* 515-01-02885-19-001

*Donecept, 10 mg, film tablete:* 515-01-02886-19-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

*Donecept, 5 mg, film tablete*: 31.08.2009.

*Donecept, 10 mg, film tablete*: 21.07.2009.

Datum poslednje obnove dozvole:

*Donecept, 5 mg, film tablete*: 03.03.2020.

*Donecept, 10 mg, film tablete*: 03.03.2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2020.