

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Donecept® ODT, 5 mg, oralne disperzibilne tablete

Δ

Donecept® ODT, 10 mg, oralne disperzibilne tablete

INN: donepezil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Donecept ODT, 5 mg, oralne disperzibilne tablete:

Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži 5 mg donepezil-hidrohlid, monohidrata, što odgovara 4,56 mg donepezila.

Donecept ODT, 10 mg, oralne disperzibilne tablete:

Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži 10 mg donepezil-hidrohlid, monohidrata, što odgovara 9,12 mg donepezila.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat; aspartam (E951).

Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži 193,49 mg laktoze, monohidrata i 0,14 mg aspartama.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna disperzibilna tableta.

Donecept ODT, 5 mg, oralne disperzibilne tablete:

Okrugle tablete bele boje, fasetiranih ivica ravnih površina, prečnika 8,8 mm sa utisnutom oznakom "L 5" na jednoj strani.

Donecept ODT, 10 mg, oralne disperzibilne tablete:

Okrugle tablete žute boje, fasetiranih ivica ravnih površina, prečnika 8,8 mm sa utisnutom oznakom "L 10" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Donecept ODT je indikovano za simptomatsku terapiju blage do umereno teške Alchajmerove demencije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli/starije osobe

Terapija 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 ovog leka 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.

Terapiju treba da započne i kontroliše lekar koji ima iskustvo u dijagnostikovanju i terapiji Alchajmerove demencije. Dijagnozu treba postaviti na osnovu prihvaćenih smernica (npr. DSM IV, MKB 10). Terapiju 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 terapije treba razmotriti onda kada dokazi o terapijskom dejstvu leka više nisu prisutni. Individualni odgovor na primenu donepezila ne može se predvideti.

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

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena leka Donecept ODT 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, budući da 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 donepezila kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Način primene

Lek Donecept ODT se uzima oralno, uveče, neposredno pre spavanja. Tabletu treba staviti na jezik da bi se omogućila njena dezintegracija, zatim je treba progutati sa ili bez vode, po želji pacijenta.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na donepezil-hidrohlid, monohidrat, 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 nije ispitivana kod pacijenata sa teškom Alchajmerovom demencijom, drugim vrstama demencije ili drugim oblicima oštećenja memorije (npr. opadanje kognitivnih funkcija izazvano starosnom dobi).

Anestezija

Donepezil, kao inhibitor holinesteraze, verovatno će pojačati mišićnu relaksaciju izazvanu sukcinilholinom tokom anestezije.

Kardiovaskularna stanja

Zbog svog farmakološkog dejstva, inhibitori holinesteraze mogu imati vagotonična dejstva na srčanu frekvenciju (npr. bradikardija). Potencijal za nastanak tog dejstva može da bude od posebnog značaja kod pacijenata sa sindromom bolesnog sinusa (engl. *sick sinus syndrome*) ili drugim supraventrikularnim promenama sprovođenja, kao što su sinoatrijalni ili atrioventrikularni blok.

Zabeleženi su slučajevi sinkope i konvulzija. Tokom ispitivanja tih pacijenata, treba razmotriti mogućnost pojave srčanog bloka ili dugih sinusnih pauza.

Gastrointestinalna stanja

Potrebno je pratiti pojavu simptoma kod pacijenata sa povećanim rizikom od nastanka ulkusa, npr. one koji u anamnezi imaju ulkusnu bolest ili one koji su na istovremenoj terapiji nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL). Ipak, kliničke studije sa primenom donepezila nisu pokazale povećanje incidence peptičkih ulkusa ili gastrointestinalnih krvarenja, u poređenju sa placeboom.

Genitourinarna stanja

Iako nije zapaženo u kliničkim ispitivanjima sa donepezilom, holinomimetici mogu izazvati opstrukciju izlaznog trakta mokraćne bešike.

Neurološka stanja

Konvulzije: veruje se da holinomimetici imaju izvesni potencijal da izazovu generalizovane konvulzije. Međutim, konvulzivna aktivnost može biti i manifestacija same Alchajmerove bolesti.

Holinomimetici imaju potencijal za pogoršanje ili izazivanje ekstrapiramidalnih simptoma.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Pojava NMS, potencijalno životno-ugrožavajućeg stanja koga karakteriše hipertermija, rigidnost mišića, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, izmenjena svest i povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u serumu, veoma retko je zabeležena tokom primene donepezila, obično kod pacijenata koji su istovremeno primali antipsihotike. Dodatni znaci obuhvataju mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutnu bubrežnu insuficijenciju. Kod pacijenata kod kojih se jave znaci i simptomi koji ukazuju na NMS, ili kod kojih se javi neobjašnjivo visoka telesna temperatura bez pratećih kliničkih manifestacija NMS, terapiju treba prekinuti.

Respiratorna stanja

Zbog svojih holinomimetičkih dejstava, inhibitore holinesteraze treba oprezno propisivati kod pacijenata sa astmom u anamnezi ili opstruktivnom bolešću pluća.

Treba izbegavati istovremenu primenu leka Donecept ODT sa drugim inhibitorima acetilholinesteraze, agonistima ili antagonistima holinergičkog sistema.

Teško oštećenje funkcije jetre

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

Mortalitet u kliničkim ispitivanjima vaskularne demencije

Sprovedene su tri kliničke studije u trajanju od 6 meseci na pacijentima koji su zadovoljavali NINDS-AIREN kriterijume za verovatnu ili moguću vaskularnu demenciju (VD). NINDS-AIREN kriterijumi su osmišljeni da bi identifikovali pacijente čija se demencija javlja isključivo zbog vaskularnih uzroka, a da isključi pacijente sa Alchajmerovom bolešću. U prvoj studiji, stopa mortaliteta je bila 2/198 (1,0%) kod pacijenata koji su dobijali donepezil-hidrohlorid od 5 mg, 5/206 (2,4%) kod pacijenata koji su dobijali donepezil-hidrohlorid od 10 mg i 7/199 (3,5%) kod pacijenata koji su dobijali placebo. U drugoj studiji, stopa mortaliteta je bila 4/208 (1,9%) kod pacijenata koji su dobijali donepezil-hidrohlorid od 5 mg, 3/215 (1,4%) kod pacijenata koji su dobijali donepezil-hidrohlorid od 10 mg i 1/193 (0,5%) kod pacijenata koji su dobijali placebo. U trećoj studiji, stopa mortaliteta je bila 11/648 (1,7%) kod pacijenata koji su dobijali donepezil-hidrohlorid od 5 mg i 0/326 (0%) kod pacijenata koji su dobijali placebo. Stopa mortaliteta za sve tri VD studije je numerički bila veća u grupi pacijenata koji su dobijali donepezil-hidrohlorid (1,7%) u odnosu na placebo grupu (1,1%), ali ova razlika nije bila statistički značajna. Većina smrtnih slučajeva kod pacijenata u obe grupe (donepezil-hidrohlorid i placebo grupi), izgleda da je posledica različitih vaskularnih uzroka, koji se inače mogu očekivati kod starijih pacijenata sa postojećim vaskularnim oboljenjima. Analiza svih ozbiljnih fatalnih i nefatalnih vaskularnih događaja pokazala je da ne postoji razlika između pacijenata koji su dobijali donepezil-hidrohlorid i koji su dobijali placebo.

Sve studije koje su proučavale Alchajmerovu bolest (n=4146), kada su pridružene drugim studijama demencije, uključujući studije vaskularne demencije (ukupno n=6888), pokazano je da je stopa mortaliteta u grupama koje su dobijale placebo numerički prevazilazila stopu mortaliteta u grupama koje su dobijale donepezil-hidrohlorid.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

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

Lek Donecept ODT sadrži aspartam, koji je izvor fenilalanina. Može biti štetan za osobe sa fenilketonurijom.

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 ili digoksina kod ljudi. Istovremena primena digoksina ili cimetidina ne utiče na metabolizam donepezil-hidrohlorida. *In vitro* ispitivanja pokazuju da su citohrom P450, izoenzimi 3A4, a u maloj meri i 2D6, uključeni u metabolizam donepezila.

Studije interakcija lekova izvedene *in vitro*, pokazuju da ketokonazol i hinidin, inhibitori CYP3A4 i CYP2D6, inhibiraju metabolizam donepezila. Zato ovi i ostali inhibitori CYP3A4, kao što su itrakonazol i eritromicin, kao i inhibitori CYP2D6, kao što je fluoksetin, mogu inhibirati metabolizam donepezila. U studiji na zdravim dobrovoljcima, ketokonazol je povećao srednje vrednosti koncentracija donepezila za oko 30%.

Induktori enzima, kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin i alkohol, mogu smanjiti koncentraciju donepezila u plazmi.

Pošto nije poznat stepen inhibicije ili indukcije enzima, takve kombinacije lekova treba primenjivati oprezno. Donepezil-hidrohlorid ima potencijal da interferira sa lekovima koji imaju antiholinergičko dejstvo. Takođe, postoji i potencijal za sinergističko dejstvo sa istovremeno primenjivanim lekovima kao što je sukcinilholin, ostali neuromuskularni blokatori ili holinergički agonisti ili beta blokatori koji deluju na sprovodni sistem srca.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni donepezila kod trudnica.

Studije na životinjama nisu pokazale teratogeni efekat, ali je utvrđeno da donepezil-hidrohlorid ispoljava perinatalnu i postnatalnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Lek Donecept ODT ne treba primenjivati u trudnoći osim ako nije jasno neophodan.

Dojenje

Donepezil se izlučuje u mleko ženki pacova. Nije poznato da li se donepezil-hidrohlorid izlučuje u humano mleko i ne postoje studije na ženama koje doje. Stoga, žene koje uzimaju donepezil ne treba da doje.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Donepezil ima neznatan ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Demencija uzrokuje smanjenje sposobnosti upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Pored toga, donepezil može da izazove umor, vrtoglavicu i grčeve u mišićima, uglavnom pri započinjanju terapije ili povećanju doze. Ordinirajući lekar treba rutinski da proceni sposobnost pacijenata koji se leče donepezilom da li mogu da nastave upravljanje vozilom ili rukovanje složenim mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešća neželjena dejstva su proliv, grčevi u mišićima, umor, mučnina, povraćanje i nesаница.

Neželjene reakcije zabeležene kod više od izolovanog slučaja, navedene su u narednom tekstu, prema klasi sistema organa i učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane na sledeći način:

- 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 ($< 1/10000$)
- 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 Nesаница	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	Umor Bol			
Ispitivanja			Manje povećanje 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 leka Donecept ODT.
- **** 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
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Procenjena medijana letalne doze donepezil-hidrohlorida posle oralne primene pojedinačne doze leka kod miševa i pacova je 45 mg/kg, odnosno 32 mg/kg. To su doze koje su oko 225, odnosno 160 puta veće od maksimalno preporučene doze za ljude koja iznosi 10 mg/dan. Dozno-zavisni znaci holinergičke stimulacije zabeleženi su kod životinja, npr. smanjena spontana pokretljivost, zauzimanje ležećeg položaja, teturanje, lakrimacija, kloničke konvulzije, depresija disanja, salivacija, mioza, fascikulacije, kao i sniženje telesne temperature.

Predoziranje inhibitorima holinesteraze može dovesti do holinergičke krize koju karakteriše teška mučnina, povraćanje, salivacija, znojenje, bradikardija, hipotenzija, respiratorna depresija, kolaps i konvulzije. Moguća je slabost mišića koja može dovesti do smrti ako su zahvaćeni respiratorni mišići.

Kao i kod svakog predoziranja, preporučuje se primena opštih potpornih mera. Tercijarni antiholinergici, kao što je atropin, mogu se koristiti kao antidoti kod predoziranja donepezilom. Preporučuje se intravenska primena atropin-sulfata titriranjem doze: početna doza je 1,0 - 2,0 mg i.v., a naredne doze baziraju se na kliničkom odgovoru. Atipični efekti na krvni pritisak i srčanu frekvenciju opisani su kod drugih holinomimetika kada se primene zajedno sa kvarternim antiholinergicima, kao što je glikopirolat. Nije poznato da li se donepezil-hidrohlorid i/ili njegovi metaboliti mogu ukloniti dijalizom (hemodijaliza, peritonealna dijaliza ili hemofiltracija).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici; antiholinesteraze

ATC šifra: N06DA02

Mehanizam dejstva

Donepezil-hidrohlorid je specifični i reverzibilni inhibitor acetilholinesteraze, predominantne holinesteraze u mozgu. Donepezil-hidrohlorid je *in vitro* 1000 puta snažniji inhibitor ovog enzima, nego butirilholinesteraze, enzima koji je uglavnom prisutan 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-hidrohlorida, 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. Inhibicija acetilholinesteraze (AChE) u eritrocitima donepezil-hidrohloridom u korelaciji je sa promenama ADAS-cog, senzitivne skale koja ispituje određene aspekte kognitivnih funkcija. Potencijal donepezil-hidrohlorida da menja smer postojećih neuropatoloških promene nije ispitan.

Stoga, ne može se smatrati da donepezil-hidrohlorid ima bilo kakav uticaj na progresiju bolesti.

Efikasnost terapije Alchajmerove demencije donepezil-hidrohloridom ispitivana je u 4 placebo-kontrolisana klinička ispitivanja: dve klinička ispitivanja trajala su 6 meseci, a druga dva klinička ispitivanja godinu dana.

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 6 meseci, izvršena je analiza zaključka o terapiji donepezilom, na osnovu kombinacije 3 kriterijuma efikasnosti: ADAS-Cog (mera kognitivne sposobnosti), CIBIC (engl. *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input*) (mera ukupne funkcije) i *Activities of Daily Living Subscale of Clinical Dementia Rating Scale* (mera sposobnosti pacijenta za svakodnevni život u zajednici, kući, bavljenje hobijima, kao i njegova sposobnost samostaranja).

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

Odgovor na terapiju podrazumeva:

- Pобољшanje ADAS-Cog od najmanje 4 poena
- Nema pogoršanja CIBIC+
- Nema pogoršanja *Activities of Daily Living Subscale of Clinical Dementia Rating Scale*.

	% odgovora	
	Pacijenti predviđeni za terapiju (engl. <i>Intent-to-treat population</i>)	Pacijenti predviđeni za evaluaciju
	N = 365	N = 352

Placebo grupa	10%	10%
Donepezil-hidrohlorid 5 mg grupa	18%*	18%*
Aricept Evess 10 mg	21%*	22%**

*p < 0,05

**p < 0,01

Donepezil-hidrohlorid je izazvao dozno-zavisno, statistički značajno povećanje procenta pacijenata za koje je procenjeno da pripadaju grupi pacijenata koji su postigli terapijski odgovor.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu za oko 3 do 4 sata posle oralne primene. Koncentracije u plazmi i površina ispod krive povećavaju se proporcionalno primenjenoj dozi leka. Terminalno poluvreme dispozicije je približno 70 sati, pa iz tog razloga primena više pojedinačnih dnevni doza postepeno dovodi do stanja ravnoteže. Stanje ravnoteže se postiže tokom 3 sedmice posle početka terapije. Kada se postigne stanje ravnoteže, koncentracije donepezil-hidrohlorida u plazmi i odgovarajuće farmakodinamsko dejstvo pokazuju malu varijabilnost tokom dana.

Hrana ne utiče na resorpciju donepezil-hidrohlorida.

Distribucija

Donepezil-hidrohlorid se vezuje za proteine humane plazme oko 95%. Plazma protein koji vezuje aktivni metabolit 6-O-demetildonepezil nije poznat. Distribucija donepezil-hidrohlorida u različitim tkivima organizma nije definitivno ispitana. Ipak, u posebnoj studiji (engl. *mass balance study*) kod zdravih muškaraca-dobrovoljaca, 240 sati posle primene jedne doze od 5 mg radioaktivno-obeležene donepezil-hidrohlorida (¹⁴C), oko 28% radioaktivnosti nije detektovano. Ovo ukazuje da donepezil-hidrohlorid i/ili njegovi metaboliti mogu perzistirati u organizmu više od 10 dana.

Biotransformacija/eliminacija

Donepezil-hidrohlorid se izlučuje urinom u nepromenjenom obliku i u obliku više metabolita koji nastaju pod dejstvom citohroma P450: nisu svi metaboliti identifikovani. Posle primene jedne doze od 5 mg radioaktivno-obeležene donepezil-hidrohlorida (¹⁴C), radioaktivnost u plazmi, izražena kao procenat primenjene doze, bila je u obliku nepromenjenog donepezil-hidrohlorida (30%), 6-O-demetildonepezila (11% - to je jedini metabolit leka koji ima sličnu aktivnost kao i sam donepezil-hidrohlorid), donepezil-cis-N-oksida (9%), 5-O-demetildonepezila (7%) i konjugata 5-O-demetildonepezila sa glukuronidima (3%). Približno 57% ukupno primenjene radioaktivnosti otkriveno je u urinu (17% u obliku nepromenjenog donepezila), a 14,5% u fecesu, što ukazuje da su biotransformacija i izlučivanje urinom primarni putevi eliminacije. Nema podataka koji bi ukazali na enterohepatičku recirkulaciju donepezil-hidrohlorida i/ili bilo kojeg od njegovih metabolita.

Koncentracije donepezila u plazmi smanjuju se sa poluvremenom eliminacije koje je oko 70 sati.

Pol, rasa i pušenje u anamnezi nemaju klinički značajni uticaj na koncentracije donepezil-hidrohlorida u plazmi. Farmakokinetika donepezila nije formalno ispitivana kod odraslih zdravih dobrovoljaca ili kod pacijenata sa demencijom Alchajmerovog ili vaskularnog tipa. Ipak, srednje vrednosti koncentracija leka u plazmi pacijenata bliske su vrednostima dobijenim kod mladih zdravih dobrovoljaca.

Pacijenti sa blago do umereno oštećenom funkcijom jetre imaju povećane 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

Opsežno ispitivanje na eksperimentalnim životinjama pokazalo je da ova supstanca uzrokuje nekoliko drugih dejstava osim poznatih farmakoloških, koji su rezultat njenog stimulantnog holinergičkog dejstva (videti odeljak 4.9). Donepezil nije pokazao mutageni efekat u ispitivanjima na ćelijama bakterija i sisara. Neki klastogeni efekti zapaženi su u *in vitro* ispitivanjima pri koncentracijama koje su iznad toksičnih za ćelije i veće su od 3000 puta od koncentracija leka u plazmi u stanju ravnoteže. Nisu zapaženi klastogeni ili drugi genotoksički efekti na *in vivo* mikronukleusnom modelu miša. Nije bilo dokaza o onkogenom potencijalu u dugotrajnim studijama karcinogenosti kod pacova i miševa.

Donepezil-hidrohlorid ne utiče na fertilitet pacova i nije teratogen kod pacova ili kunića. Međutim, pokazano je slabo dejstvo kada se primeni kod skotnih ženki pacova u dozama koje su 50 puta veće od humanih doza: izaziva prevremeni okot i smanjuje rano preživljavanje mladunaca (videti odeljak 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Donecept ODT, 5 mg, oralne disperzibilne tablete:

Manitol (E421);
Hipromeloza (3 mPa.s);
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Krospovidon (Tip A);
Aspartam (E951);
Magnezijum-stearat;
Starlac® (sastav: laktoza, monohidrat; skrob, kukuruzni).

Donecept ODT, 10 mg, oralne disperzibilne tablete:

Manitol (E421);
Hipromeloza (3 mPa.s);
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Krospovidon (Tip A);
Aspartam (E951);
Magnezijum-stearat;
Starlac® (sastav: laktoza, monohidrat; skrob, kukuruzni);
Gvožđe(III)–oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je perforirani blister (oPA/Al/PVC//Al folija), deljiv na pojedinačne doze, sa po 7 oralnih disperzibilnih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 perforirana blistera deljiva na pojedinačne doze sa po 7 oralnih disperzibilnih tableta (ukupno 28 oralnih disperzibilnih 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

Donecept ODT, 28 x 5 mg, oralne disperzibilne tablete: 515-01-03132-17-001
Donecept ODT, 28 x 10 mg, oralne disperzibilne tablete: 515-01-03133-17-001

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

Datum prve dozvole:

Donecept ODT, 28 x 5 mg, oralne disperzibilne tablete: 19.11.2012.
Donecept ODT, 28 x 10 mg, oralne disperzibilne tablete: 19.11.2012.

Datum poslednje obnove dozvole:

Donecept ODT, 28 x 5 mg, oralne disperzibilne tablete: 14.01.2019.
Donecept ODT, 28 x 10 mg, oralne disperzibilne tablete: 14.01.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2019.