

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ  
НА ЛЕКОТ



**1. ИМЕ НА ЛЕКОТ**

Donepezil Pliva/Донепезил Плива 5 mg филм-обложени таблети  
Donepezil Pliva/Донепезил Плива 10 mg филм-обложени таблети

**2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**

Донепезил Плива 5 mg филм-обложени таблети:

Една 5 mg филм-обложена таблета содржи 5mg донепезил хидрохлорид во облик на монохидрат.

Помошна супстанција со познато дејство: 59,724 mg лактоза монохидрат по таблета.

Донепезил Плива 10 mg филм-обложени таблети:

Една 10 mg филм-обложена таблета содржи 10 mg донепезил хидрохлорид во облик на монохидрат.

Помошна супстанција со познато дејство: 119,448 mg лактоза монохидрат по таблета.

*За комплетната листа на помошни супстанции видете дел 6.1*

**3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА**

Филм-обложена таблета.

Донепезил Плива 5 mg филм-обложени таблети се бели, тркалезни, филм-обложени биконвексни таблети со закосени рабови и втисната ознака "DN 5" на едната страна и со дијаметар од околу 7mm.

Донепезил Плива 10 mg филм-обложени таблети се жолти, тркалезни, филм-обложени биконвексни таблети со закосени рабови и втисната ознака "DN 10" на едната страна и со дијаметар од околу 9mm.

**4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**

**4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ**

Донепезил Плива филм-обложените таблети се индицирани за симптоматски третман на блага до умерено тешка Алцхајмерова деменција.

**4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА**

Дозирање:



#### Возрасни / Постари лица:

Иницијална доза е 5 mg/ден (дозирање еднаш на ден). Дозата од 5 mg на ден треба да се одржува најмалку еден месец со цел да се обезбеди што побрзо клинички одговор на третманот и да се овозможи постигнување на рамнотежни концентрации на лекот. После клиничка евалуација на третманот со 5 mg на ден во тек на еден месец, дозата може да се зголеми до 10 mg/ден (дозирање еднаш на ден).

Максималната препорачана дневна доза изнесува 10 mg. Дози повисоки од 10 mg/ден не се испитувани во клиничките студии.

Третманот треба да го започне и да го надбљудува специјалист со искуство во областа на дијагностицирање и третман на Алцхајмерова деменција. Дијагнозата се поставува согласно одобрените водичи (пр. DSM, IV, ICD 10). Терапијата со донепезил хидрохлорид се спроведува исклучиво доколку пациентот е под постојан надзор на старател кој регуларно ќе го следи земањето на лекот од страна на пациентот.

Третманот со лекот треба да трае се додека за пациентот има терапевтска корист од третманот. Поради тоа, потребно е реevalуација на клиничката корист за пациентот во регуларни временски интервали.

За прекинување на третманот треба да се размислува тогаш кога не постои повеќе доказ за терапевтска корист од третманот. Индивидуалниот одговор на донепезил хидрохлорид не може да се предвиди.

По прекинување на третманот со донепезил хидрохлорид се јавува постепено намалување на неговите позитивни ефекти.

#### Ренални и хепатални нарушувања

Режимот на дозирање е сличен за пациенти со ренална инсуфициенција, со оглед на тоа дека клиренсот на донепезил хидрохлорид не е зависен од оваа состојба.

Поради можна зголемена експозиција на пациентите со блага до умерена форма на инсуфициенција на црниот дроб (видете дел 5.2), зголемувањето на дозата треба да се врши согласно индивидуалната подносливост.

Нема податоци за пациенти со тешка инсуфициенција на црниот дроб.

#### Деца и адолесценти

Донепезил хидрохлорид не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти под 18 годишна возраст.

#### Начин на примена

Донепезил се зема перорално, навечер, непосредно пред спиење.

#### **4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ**

Донепезил хидрохлорид е контраиндициран кај пациенти со преосетливост на донепезил хидрохлорид, деривати на пиперидин или било која друга помошна супстанција (видете дел 6.1).

#### **4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ**



Употребата на донепезил хидрохлорид кај пациенти со тешка Алцхајмерова деменција, други видови на деменција или други видови на оштетувања на меморијата (пр. когнитивно нарушување поврзано со староста) се уште не е испитувана.

#### Анестезија

Донепезил, како инхибитор на холинестеразата, може да го појача сукцинилхолинскиот тип на мускулна релаксација за време на анестезијата.

#### Кардиоваскуларни состојби

Поради нивното фармаколошко дејство, инхибиторите на холинестераза може да имаат ваготонични ефекти врз срцевиот ритам (на пр. брадикардија). Потенцијалот за такво дејство може да биде особено значаен за пациентите со "синдром на болен синус (*sick sinus syndrome*)" или со други суправентрикуларни состојби на срцевата спроводливост, како што се синоатријалниот или атриовентрикуларниот блок.

Постојат податоци за синкопа и за епилептични напади. При следењето на таквите пациенти, треба да се земе во предвид можноста за појава на срцев блок или на долги синусни паузи.

Постојат пост-маркетиншки извештаи за продолжување на QTc интервалот и Torsade de Pointes (видете дел 4,5 и 4.8.). Се препорачува претпазливост кај пациенти со постоечка или семејна историја на продолжување на QTc, кај пациенти третирани со лекови кои влијаат на интервалот QTc, или кај пациенти со релевантни веќе постоечки срцеви заболувања (на пр. некомпензирана срцева слабост, неодамнешен миокарден инфаркт, брадиаритмии), или електролитни нарушувања (хипокалемија, хипомагнеземија). Може да биде потребен клинички мониторинг (ЕКГ).

#### Гастроинтестинални состојби

Пациентите со зголемен ризик за појава на улкус, на пр., оние со историја на улкусни заболувања или оние кои истовремено примаат нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), потребно е да се следат за појава на симптоми. Меѓутоа, клиничките студии со донепезил хидрохлорид не покажале зголемување на инциденцата на пептичен улкус или на гастроинтестинално крвавење во однос на плацебо.

#### Генитоуринарни состојби

Иако не е забележано во клиничките испитувања со донепезил хидрохлорид, холиномиметиците може да предизвикаат опструкција на истекувањето урина од мочниот меур.

#### Невролошки состојби

##### Епилептични напади:

Се смета дека холиномиметиците имаат одреден потенцијал да предизвикаат генерализирани конвулзии. Меѓутоа, епилептичните напади исто така може да бидат и манифестација на Алцхајмеровата болест.

Холиномиметиците имаат потенцијал да ги влошат или индуцираат



екстрапирамидалните симптоми.

#### Белодробни состојби

Поради нивните холиномиметички дејства, инхибиторите на холинестераза треба внимателно да се пропишуваат кај пациенти со историја на астма или со опструктивна белодробна болест.

Истовремена примена на донепезил хидрохлорид со други инхибитори на ацетилхолинестеразата, агонисти или антагонисти на холинергичниот систем, треба да се избегнува.

#### Тешко хепатално нарушување

Нема податоци за пациентите со тешко хепатално нарушување.

Морталитет во клиничките испитувања на васкуларна деменција  
Спроведени се три шестмесечни клинички испитувања кај испитаници кои ги исполнуваат NINDS-AIREN критериумите за можна или веројатна васкуларна деменција (VaD).

NINDS-AIREN критериумите се осмислени со цел да се идентификуваат пациентите кај кои деменцијата се должи единствено на васкуларни причини и да се исклучат пациентите со Алцхајмерова болест.

Во првата студија, стапката на смртност била: 2/198 (1,0%) со 5 mg донепезил хидрохлорид, 5/206 (2,4%) со 10 mg донепезил хидрохлорид и 7/199 (3,5%) со плацебо.

Во втората студија, стапките на смртност биле 4/208 (1,9%) при употреба на 5 mg донепезил хидрохлорид, 3/215 (1,4%) при употреба на 10 mg донепезил хидрохлорид и 1/193 (0,5%) со плацебо.

Во третата студија, стапките на смртност биле 11/648 (1,7%) при употреба на 5 mg донепезил хидрохлорид и 0/326 (0%) со плацебо.

Стапката на смртност за трите VaD студии, комбинирано во групите со донепезил хидрохлорид (1,7%), била нумерички повисока отколку кај плацебо-групата (1,1%), меѓутоа, оваа разлика не била статистички значајна. Поголемиот дел од смртните случаи кај пациентите кои земале донепезил хидрохлорид или плацебо, најверојатно биле предизвикани од различни васкуларно-поврзани причини, коишто може да се очекуваат кај оваа постара популација која боледува од васкуларни болести. Анализата на сите сериозни нефатални и фатални васкуларни настани покажала дека не постои никаква разлика во стапката на честота на таквите настани помеѓу групата која земала донепезил хидрохлорид во однос на групата со плацебо.

Во сите студии за Алцхајмерова болест (n=4146), и кога овие студии за Алцхајмерова болест биле обединети со други студии за деменција, вклучувајќи ги и студиите за васкуларна деменција (вкупно n=6888), стапката на смртност во групата која примала плацебо била нумерички повисока од стапката на смртност во групата која примала донепезил хидрохлорид.

#### Неуролептичен малиген синдром (NMS)

NMS, е потенцијално опасна по живот состојба која се карактеризира со хипертермија, мускулна ригидност, автономна нестабилност, нарушена свест и зголемени нивоа на серумска креатин фосфокиназа, се пријавени



дека се јавуваат многу ретко поврзано со донепезил, особено кај пациенти кои исто така истовремено употребуваат антипсихотици.

Дополнителните знаци може да вклучуваат миоглобинурија (рабдомиолиза) и акутна ренална инсуфициенција. Ако пациентот развие знаци и симптоми кои укажуваат за NMS, или постои необјаснета покачена температура без дополнителни клинички манифестации за NMS, третманот треба да се прекине.

#### Ексципиенси:

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на галактоза, *Lapp lactasa* дефицит или гликозо-галактозна малапсорбција не треба да го земаат овој лек.

### **4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ**

Донепезил хидрохлорид и/или било кој од неговите метаболити не го инхибира метаболизмот на теофилин, варфарин, циметидин или дигоксин кај луѓе. Истовремената употреба на дигоксин или циметидин нема влијание врз метаболизмот на донепезил хидрохлорид.

*In vitro* студиите покажале дека цитохром P450 изоензими 3A4 и во помал степен 2D6 се вклучени во метаболизмот на донепезил хидрохлорид. Интеракционите студии спроведени во *in vitro* услови покажале дека кетоназол и хинидин, инхибиторите на CYP3A4 и 2D6, соодветно, го инхибираат метаболизмот на донепезил хидрохлорид. Затоа, овие и други CYP3A4 инхибитори, како што се итраконазол и еритромицин, и CYP2D6 инхибиторите, како што се флуоксетин, можат да го инхибираат метаболизмот на донепезил хидрохлорид. Во една студија кај здрави доброволци, кетоназолот ги зголемил средните концентрации на донепезил хидрохлорид за околу 30%.

Индукторите на ензими, како што се рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкохол, може да го намалат нивото на донепезил хидрохлорид. Бидејќи јачината на инхибирачкиот или на индукцискиот ефект е непозната, таквата комбинација на лекови треба да се применува внимателно.

Донепезил хидрохлорид има потенцијал да интерферира со лекови кои имаат антихолинергично дејство. Постои и потенцијал за синергистичка активност при истовремена терапија која вклучува лекови како што се сукцинилхолин, други невромускулни блокатори или холинергични агонисти или бета - блокатори кои имаат влијание врз срцевата спроводливост.

Случаи на продолжување на QTc интервалот и Torsade de Pointes се пријавени за донепезил. Се препорачува претпазливост кога донепезил се користи во комбинација со други лекови за кои се знае дека го продолжуваат QTc интервалот и може да биде потребен клинички мониторинг (ЕКГ). Примерите вклучуваат:

Антиаритмици од класа IA (на пример, хинидин)

Антиаритмици од класа III (на пример, амиодарон, соталол)

Одредени антидепресиви (на пример, циталопрам, есциталопрам, амитриптилин)



Други антипсихотици (на пример, деривати на фенотиазин, сертиндол, пимозид, зипрасидон)  
Одредени антибиотици (на пример, кларитромицин, еритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин)

#### 4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

##### Бременост:

Не постојат соодветни податоци за употребата на донепезил хидрохлорид кај бремени жени.

Студиите кај животни не покажале тератоген ефект, но покажале пренатална и постнатална токсичност (видете дел 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат.

Донепезил хидрохлорид не смее да се користи за време на бременоста, освен ако тоа е неопходно.

##### Лактација:

Донепезил хидрохлорид се излучува во мајчиното млеко кај стаорци. Не е познато дали донепезил хидрохлорид се излучува во мајчиното млеко кај луѓе и не постојат студии кај доилки. Затоа, жените коишто земаат донепезил хидрохлорид не треба да дојат.

#### 4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Донепезил хидрохлорид има мало или умерено влијание врз способноста за возење или за управување со машини.

Деменцијата може да предизвика ослабена способност за возење или да ја компромитира способноста за управување со машини. Исто така, донепезил хидрохлорид може да предизвика замор, вртоглавица и грчеви во мускулите, главно при започнување на терапијата или при зголемување на дозата. Одговорниот лекар треба редовно да ја оценува способноста на пациентите кои примаат донепезил хидрохлорид, за возење автомобил или управување со комплексни машини.

#### 4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Најчестите несакани дејства се дијареја, мускулни грчеви, замор, мачнина, повраќање и инсомнија.

Несаканите дејства пријавени кај повеќе од еден изолиран случај се наведени подолу, според органски системи и според фреквенцијата. Фреквенцијата се дефинира како: многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), помалку чести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), ретки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), многу ретки ( $< 1/10\ 000$ ) и со непозната фреквенција (не може да се процени од достапните податоци).

Класа на органски	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознато
-------------------	-------------	-------	---------------	-------	-------------	-----------



системи						
Инфекции и инфестации		Настинка				
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Анорексија				
Психијатриски нарушувања		Халуцинации** Агитација* Агресивно однесување** Абнормални сонети и кошмари**				Зголемено либидо, Хиперсексуалност
Нарушувања на нервниот систем		Синкопа* Вртоглавица Инсомнија	Епилептичен напад*	Екстра-пирамидални симптоми	Неуролептичен малиген синдром	Плеврототонус, синдром на Пиза (Pisa syndrome)
Срцеви нарушувања			Брадикардија	Сино-атријален блок Атрио-вентрикуларен блок		Полиморфна вентрикуларна тахикардија вклучувајќи Torsade de pointes; Пролонгирање на QT интервалот
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареја Мачнина	Повраќање Абдоминални тегоби	Гастроинтестинални крвавења Гастрични и дуоденални улкуси Хиперсекреција на плунка			
Хепатобилијарни нарушувања				Дисфункција на црниот дроб вклучувајќи и хепатитис***		



Нарушувања на кожата и на поткожните ткива		Осип Пруритус				
Нарушувања на мускулоскелетните и на сврзните ткива		Мускулни грчеви			Рабдомиолиза****	
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот тракт		Уринарна инконтиненција				
Општи нарушувања и нарушувања на состојбата на местото на администрација	Главоболка	Замор Болка				
Испитувања			Благо покачување на концентрацијата во серумот на мускулната креатин киназа			
Повреди и труења		Незгоди, вклучувајќи и падови				

\* При следење на пациенти за синкопа или за епилептични напади треба да се земе во предвид можноста за срцев блок или долги синусни паузи (видете дел 4.4).

\*\*Случаите со халуцинации, абнормални сонисшта, ноќни мори, вознемиреност и агресивно однесување се решени со намалување на дозата или со прекин на терапијата.

\*\*\* Во случаи на необјаснета дисфункција на црниот дроб, треба да се земе во предвид прекинување на употребата на донепезил хидрохлорид.

\*\*\*\* Рабдомиолиза е пријавено дека се појавува независно од Невролептичен малиген синдром и е асоцирана со иницијација или зголемување на доза на донепезил.



#### Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### **4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ**

Проценетата средна летална доза на донепезил хидрохлорид по администрација на единечна перорална доза кај глувци и кај стаорци е 45 и 32 mg/kg, соодветно, или околу 225 и 160 пати повисока доза од максималната препорачана доза од 10 mg на ден кај луѓе.

Дозно зависни знаци за холинергична стимулација се забележани кај животни, а вклучуваат намалено спонтано движење, неможност за исправање, тетеравење, лакримација, клонични конвулзии, респираторна депресија, саливација, миоза, фасцикулации и намалување на површинската телесна температура.

Предозирањето со инхибитори на холинестеразата може да резултира со холинергична криза која се карактеризира со тешка мачнина, повраќање, саливација, потење, брадикардија, хипотензија, респираторна депресија, колапс и конвулзии. Можна е зголемена мускулна слабост која може да резултира со смрт, доколку се инволвирани респираторните мускули.

#### Третман

Како и при секој случај на предозирање, мора да се спроведат општи супортивни мерки. Терциерните антихолинергици, како атропин, можат да се користат како антидот при предозирање со донепезил хидрохлорид. Се препорачува титрирање со интравенски атропин сулфат до постигнување на неопходниот ефект: иницијална доза од 1.0-2.0 mg и.в, со последователно дозирање според клиничкиот одговор. При истовремена употреба на други холиномиметици со кварталерни антихолинергици, како гликопиролат, биле забележани атипични одговори на крвниот притисок и на срцевиот ритам. Не е познато дали донепезил хидрохлорид, и/или неговите метаболити можат да се отстранат со дијализа (хемодијализа, перитонеална дијализа или хемофилтрација).

#### **5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

##### **5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА**

#### **Фармакотерапевтска група:**

Лекови против деменција; инхибитори на холинестераза

АТС-код: N06DA02.



### Механизам на дејство

Донепезил хидрохлорид е специфичен и реверзибилен инхибитор на ацетилхолинестеразата, доминантна холинестераза во мозокот. Донепезил хидрохлорид во *in vitro* услови е над 1000 пати помокен инхибитор на овој ензим, отколку бутирилхолинестераза, ензим кој, главно е присутен надвор од централниот нервен систем.

### Алцхајмерова деменција

Кај пациенти со Алцхајмерова деменција, вклучени во клинички испитувања, администрацијата на единечна дневна доза од 5 mg или од 10 mg донепезил довела до инхибиција на ацетилхолинестеразната активност во рамнотежната состојба (измерена во еритроцитните мембрани) од 63,6%, односно 77,3%, мерена по дозирањето. Инхибицијата на ацетилхолинестеразата (AChE) во црвените крвни зрнца од страна на донепезил хидрохлорид покажала корелација со промените во ADAS-cog, чувствителна скала со која се испитуваат одредени аспекти од когнитивните функции. Потенцијалот на донепезил хидрохлорид за да ја промени насоката на основната невропатологија не е испитуван. Затоа не може да се заклучи дека донепезил хидрохлорид има некакво влијание врз прогресијата на болеста.

Ефикасноста од терапијата на Алцхајмеровата деменција со донепезил хидрохлорид била испитувана во четири плацебо-контролирани студии, 2 студии во траење од 6 месеци и 2 студии во траење од една година.

Во шестмесечното клиничко испитување, по завршувањето на терапијата со донепезил хидрохлорид, била направена анализа со користење на комбинација од три критериуми за ефикасност: ADAS-Cog (мерка за когнитивните перформанси), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input-CIBIC (впечаток за промените заснован на разговорот со лекарот и на информациите од старателот - мерка за општото функционирање) и Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale - потскала за секојдневните активности на клиничката скала за мерење на деменцијата (мерка за способност за работа во заедницата, домот, хобија и за личната нега (грижата за себе)).

Пациентите кои ги исполнуваат критериумите наведени подолу, се сметаат како оние коишто реагирале на терапијата.  
Одговор = Подобрување на ADAS-Cog за најмалку 4 поена  
Нема влошување на CIBIC+  
Нема влошување на потскалата за секојдневните активности на клиничката скала за мерење на деменцијата

% Одговор	
	Општ број на пациенти, коишто го започнале испитувањето n=365
Плацебо група	10%



Донепезил хидрохлорид 5 mg група	18%*	18%*
Донепезил хидрохлорид 10 mg група	21%*	22%**

\* p < 0,05

\*\* p < 0,01

Донепезил хидрохлорид довел до дозно-зависно статистички значително зголемување на процентот на пациенти, кои биле оценети како оние коишто реагирале на терапијата.

## 5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

### Апсорпција

Максималните плазматски концентрации се постигнуваат за околу 3-4 часа по пероралната администрација. Плазматските концентрации и површината под кривата растат пропорционално со дозата. Терминалниот полуживот на елиминација е приближно 70 часа, на тој начин, примената на повеќекратни дози еднаш дневно резултира со постепено приближување на состојбата на динамичка рамнотежа. Приближно, состојбата на динамичка рамнотежа се постигнува во рок од 3 недели по започнувањето на терапијата. Еднаш од кога ќе се постигне состојбата на динамичка рамнотежа, концентрациите на донепезил хидрохлорид во плазмата и поврзаната со тоа фармакодинамска активност покажуваат многу мала варијабилност во текот на денот. Храната не влијае на апсорпцијата на донепезил хидрохлорид.

### Дистрибуција

Околу 95% од донепезил хидрохлорид се врзува за плазма - протеините кај луѓе. Не е познато врзувањето за плазма протеините на активниот метаболит 6-О-дезметилдонепезил. Дистрибуцијата на донепезил хидрохлорид во различни телесни ткива не е во целост испитана. Сепак, во студија спроведена кај здрави машки доброволци, 240 часа по администрацијата на една доза од 5 mg <sup>14</sup>C-маркиран донепезил хидрохлорид, околу 28% од маркираниот донепезил хидрохлорид не бил елиминиран. Ова укажува на тоа дека донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити може да бидат присутни во телото повеќе од 10 дена.

### Метаболизам/Екскреција

Донепезил хидрохлорид се излучува непроменет во урината и е метаболизиран од системот на цитохром P450 до повеќе метаболити од кои не сите се идентификувани. По администрација на еднакратна доза од 5 mg <sup>14</sup>C-маркиран донепезил хидрохлорид, плазма радиоактивноста, изразена како процент од администрираната доза, била присутна првенствено како непроменет донепезил хидрохлорид (30%), 6-О-дезметилдонепезил (11% - единствен метаболит, кој покажува активност слична на донепезил хидрохлорид), донепезил-цис-N-оксид (9%), 5-О-дезметилдонепезил (7%) и глукуронид коњугат на 5-О-дезметилдонепезил хидрохлорид (3%). Околу 57% од вкупното количество администриран радиоактивен маркер било пронајдено во



урината (17% како непроменет донепезил хидрохлорид), а 14,5% било пронајдено во фецесот, што укажува на тоа дека биотрансформацијата и уринарната екскреција се примарни патишта на елиминација. Нема докази коишто укажуваат на ентерохепатичната рециркулација на донепезил хидрохлорид и/или на некој од неговите метаболити.

Плазматските концентрации на донепезил се намалуваат со полуживотот од околу приближно 70 часа.

Полот, расата и историја за пушење немаат клинички значајно влијание на плазматските концентрации на донепезил хидрохлорид. Фармакокинетиката на донепезил хидрохлорид не е проучена формално кај здрави постари лица или кај пациенти со Алцхајмерова болест, или кај пациенти со васкуларна деменција. Сепак, средните плазматски концентрации кај пациентите одговараат на оние кај млади здрави доброволци.

Пациентите со благо до умерено хепатално нарушување имале зголемени концентрации во состојба на рамнотежа на донепезил; просечно зголемени вредности на AUC за 48% и на C<sub>max</sub> за 39% (видете дел 4.2).

### 5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА

Екстензивните испитувања кај експериментални животни, покажале дека ова соединение предизвикува неколку ефекти кои се различни од познатите фармаколошки ефекти, во согласност со неговото дејствување како холинергичен стимулатор (видете дел 4.9).

Донепезил не покажал мутагеност во спроведените тестови за мутации со бактериски клетки и со клетки од цицачи. Некои кластогени ефекти биле забележани *in vitro*, при концентрации кои се токсични за клетките и за повеќе од 3000 пати поголеми од плазматските концентрации во состојба на динамичка рамнотежа. Не биле забележани кластогени или други генотоксични ефекти во микронуклеарен модел кај глувци во *in vivo* услови. Нема докази за онкоген потенцијал во долготрајните студии за канцерогеност како кај стаорци, така и кај глувци.

Донепезил хидрохлорид немал ефект врз фертилитетот кај стаорци и не бил тератоген кај стаорци или зајаци, но имал мал ефект врз мртвородените и преживувањето на новородените, кога бил администриран кај бремена стаорци во доза 50 пати поголема од онаа која се применува кај луѓе (видете дел 4.6).

### 6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

#### 6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро на таблетата:  
пченкарен скроб



лактоза монохидрат  
целулоза, микрокристална  
натриум скробогликолат, тип а  
силициум диоксид, колоиден, безводен  
магнезиум стеарат

*Филм-обвивка:*

- 5mg филм-обложена таблета:  
Боја Opadry II, бела која содржи:  
лактоза монохидрат,  
НРМС 2910 хипромелоза 15 сР,  
титан диоксид (Е 171),  
макрогол 400.
- 10 mg филм-обложена таблета:  
Боја Opadry II, жолта која содржи:  
лактоза монохидрат,  
НРМС 2910 хипромелоза 15 сР,  
титан диоксид (Е 171),  
макрогол 400,  
железо оксид, жолт (Е 172).

**6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ**

Не се регистрирани.

**6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ**

3 години.

**6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ**

Лекот да се чува на места достапни за деца.

Нема посебни услови за чување.

**6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО**

Донепезил Плива 5 mg филм-обложени таблети: 28 филм-обложени таблети во ОРА/АI/PVC//АI блистер.

Донепезил Плива 10 mg филм-обложени таблети: 28 филм-обложени таблети во ОРА/АI/PVC//АI блистер.



**6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ**

Нема посебни барање.

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Плива ДООЕЛ Скопје  
Ул. Никола Парапунов бб 1000 Скопје  
Р. Северна Македонија

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Донепезил Плива 5 mg филм-обложени таблети: 11-2823/2  
Донепезил Плива 10 mg филм-обложени таблети: 11-2822/2

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ  
И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

29.06.2020

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Август 2024 година

