

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ Denzil  
5 mg  
10 mg  
filmom obložena tableta  
*donepezil hidroklorid*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Denzil 5 mg filmom obložene tablete  
Jedna filmom obložena tableta od 5 mg sadrži 5 mg donepezil klorida (u obliku hidrata), što odgovara 4,56 mg donepezila.

Denzil 10 mg filmom obložene tablete  
Jedna filmom obložena tableta od 10 mg sadrži 10 mg donepezil klorida (u obliku hidrata), što odgovara 9,12 mg donepezila.

Za potpuni popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Denzil 5 mg filmom obložene tablete  
Bijele ili gotovo bijele, bez mirisa ili gotovo bez mirisa, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete sa stiliziranim E 381 na jednoj strani.  
Denzil 10 mg filmom obložene tablete  
Bijele ili gotovo bijele tablete bez mirisa ili gotovo bez mirisa, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete sa stiliziranim E 382 na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli i starije osobe*

Liječenje se započinje s 5 mg na dan (doziranje jednom dnevno). Dozu od 5 mg/dan treba održavati najmanje mjesec dana kako bi se omogućila procjena najranijeg kliničkog odgovora na liječenje i postizanje stabilnih koncentracija donepezil hidroklorida. Nakon jednomjesečne kliničke procjene liječenja dozom od 5 mg/dan, doza Denzila može se povećati na 10 mg na dan (doziranje jednom dnevno). Maksimalna preporučena dnevna doza je 10 mg. Doze veće od 10 mg/dan nisu ispitivane u kliničkim ispitivanjima.

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije. Dijagnozu treba postaviti prema prihvaćenim smjernicama (npr. DSM IV, ICD 10). Terapiju donepezilom treba

započeti samo ako je dostupan njegovatelj koji će redovito pratiti unos lijeka za pacijenta. Liječenje održavanja može se nastaviti sve dok postoji terapijska korist za bolesnika. Stoga treba redovito ponovno procjenjivati kliničku korist donepezila. Potrebno je razmotriti prekid liječenja ako više nema dokaza o terapijskom učinku. Pojedinačni odgovor na donepezil ne može se predvidjeti.

Nakon prekida liječenja uočava se postupno smanjenje korisnih učinaka Denzila.

#### *Pedijatrijska populacija*

Denzil se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

#### *Pacijenti s oštećenjem bubrega i jetre*

Sličan raspored doziranja može se slijediti za pacijente s oštećenjem bubrega, jer ovo stanje ne utječe na klirens donepezilklorida.

Zbog moguće povećane izloženosti kod blagog do umjerenog oštećenja jetre (vidjeti dio 5.2), povećanje doze treba provesti u skladu s individualnom podnošljivošću. Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem jetre.

#### Način primjene

Denzil treba uzimati oralno, navečer, neposredno prije spavanja.

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

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na donepezil hidroklorid, derivate piperidina ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Primjena donepezila u bolesnika s teškom Alzheimerovom demencijom, drugim vrstama demencije ili drugim vrstama oštećenja pamćenja (npr. kognitivnim padom povezanim sa starenjem) nije istražena.

#### Anestezije

Denzil kao inhibitor kolinesteraze vjerojatno će pojačati sukcinilkolin tip opuštanje mišića tijekom anestezije.

#### Kardiovaskularna stanja

Zbog svog farmakološkog djelovanja, inhibitori kolinesteraze mogu imati vagotonične učinke na srčanu frekvenciju (npr. bradikardija). Potencijal za ovo djelovanje može biti posebno važan za pacijente sa "sindromom bolesnog sinusa" ili drugim supraventrikularnim stanjima srčane provodljivosti, kao što je sinoatrijski ili atrioventrikularni blok.

Bilo je izvješća o sinkopi i napadajima. U ispitivanju takvih bolesnika treba uzeti u obzir mogućnost srčanog začepljenja ili dugih sinusnih stanaka.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena su izvješća o produljenju QTc intervala i Torsade de Pointes (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Savjetuje se oprez u bolesnika s već postojećim ili obiteljskim QTc intervalom u anamnezi produljenje, u bolesnika liječenih lijekovima koji utječu na QTc interval ili u bolesnika s relevantnom već postojećom srčanom bolešću (npr. nekompenzirano zatajenje srca, nedavni infarkt miokarda, bradiaritmije) ili poremećajima elektrolita (hipokalijemija, hipomagnezijemija). Možda će biti potrebno kliničko praćenje (EKG).

#### Gastrointestinalna stanja

Pacijente s povećanim rizikom od razvoja čira, npr. one s anamnezom ulkusne bolesti ili one koji istodobno primaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID), treba pratiti zbog simptoma. Međutim, klinička ispitivanja donepezila nisu pokazala povećanje, u odnosu na placebo, incidencije peptičke ulkusne bolesti ili gastrointestinalnog krvarenja.

#### Genitourinarna stanja

Iako nije uočeno u kliničkim ispitivanjima donepezila, kolinomimetici mogu uzrokovati opstrukciju odljeva mokraćnog mjehura.

#### Neurološka stanja

Napadaji: Vjeruje se da kolinomimetici imaju određeni potencijal da izazovu generalizirane konvulzije. Međutim, aktivnost napadaja također može biti manifestacija Alzheimerove bolesti.

Kolinomimetici mogu pogoršati ili izazvati ekstrapiramidne simptome.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS): NMS, potencijalno po život opasno stanje karakterizirano hipertermijom, ukočenošću mišića, autonomnom nestabilnošću, promijenjenom svijješću i povišenim razinama kreatin fosfokinaze u serumu, javlja se vrlo rijetko u vezi s donepezilom, osobito u bolesnika koji također istodobno primaju antipsihotike. Dodatni znakovi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega.

Ako bolesnik razvije znakove i simptome koji ukazuju na NMS ili ima neobjašnjivu visoku temperaturu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, liječenje treba prekinuti.

#### Plućna stanja

Zbog njihovog kolinomimetičkog djelovanja, inhibitore kolinesteraze treba pažljivo propisivati bolesnicima s astmom ili opstruktivnom plućnom bolešću u anamnezi.

Treba izbjegavati primjenu Denzila istodobno s drugim inhibitorima acetilkolinesteraze, agonistima ili antagonistima kolinergičkog sustava.

#### Teško oštećenje jetre

Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem jetre.

#### Smrtnost u kliničkim ispitivanjima vaskularne demencije

Provedena su tri klinička ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci proučavajući pojedince koji ispunjavaju NINDS-AIREN kriterije za vjerojatnu ili moguću vaskularnu demenciju (VaD). Kriteriji NINDS-AIREN osmišljeni su za identifikaciju pacijenata čija je demencija posljedica isključivo vaskularnih uzroka i za isključivanje pacijenata s Alzheimerovom bolešću.

U prvom ispitivanju stope smrtnosti bile su 2/198 (1%) na donepezil hidroklorid 5 mg, 5/206 (2,4%) na donepezil hidrokloridu 10 mg i 7/199 (3,5%) na placebo. U drugom ispitivanju stope smrtnosti bile su 4/208 (1,9%) na donepezil hidrokloridu od 5 mg, 3/215 (1,4%) na donepezil hidrokloridu 10 mg i 1/193 (0,5%) na placebo skupinu. U trećem ispitivanju stope smrtnosti bile su 11/648 (1,7%) na donepezil hidroklorid u dozi od 5 mg i 0/326 (0%) na placebo. Stopa smrtnosti za tri ispitivanja VaD-a kombinirana u skupini koja je primala donepezil hidroklorid (1,7%) bila je brojčano viša nego u skupini koja je primala placebo (1,1%), međutim, ta razlika nije bila statistički značajna. Čini se da je većina smrtnih slučajeva u bolesnika koji uzimaju donepezil hidroklorid ili placebo posljedica različitih vaskularnih uzroka, što se može očekivati u ovoj starijoj populaciji s osnovnom vaskularnom bolešću. Analiza svih ozbiljnih vaskularnih događaja bez smrtnog ishoda i smrtnih slučajeva nije pokazala razliku u stopi pojave u skupini koja je primala donepezil hidroklorid u odnosu na placebo.

U objedinjenim studijama Alzheimerove bolesti (n = 4146) i kada su ove studije Alzheimerove bolesti uključivale studije vaskularne demencije (ukupno n = 6888), stopa smrtnosti u placebo skupinama brojčano je premašila onu u skupinama koje su primale donepezil hidroklorid.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Donepezil hidroklorid i/ili bilo koji od njegovih metabolita ne inhibiraju metabolizam teofilina, varfarina, cimetidina ili digoksina u ljudi. Istodobna primjena digoksina ili cimetidina ne utječe na metabolizam donepezil hidroklorida.

*In vitro* ispitivanja pokazala su da su izoenzimi citokroma P450 3A4 i u manjoj mjeri 2D6 uključeni u metabolizam donepezila. Ispitivanja interakcija lijekova provedena *in vitro* pokazuju da ketokonazol i kinidin, inhibitori CYP3A4 odnosno 2D6, inhibiraju metabolizam donepezila. Stoga bi ovi i drugi inhibitori CYP3A4, kao što su itraconazol i

eritromicin, te inhibitori CYP2D6, poput fluoksetina, mogli inhibirati metabolizam donepezila. U studiji na zdravim dobrovoljcima, ketokonazol je povećao prosječne koncentracije donepezila za oko 30%.

Induktori enzima, kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin i alkohol, mogu smanjiti razinu donepezila. Budući da veličina inhibirajućeg ili inducirajućeg učinka nije poznata, takve kombinacije lijekova treba primjenjivati oprezno.

Donepezil hidroklorid ima potencijal ometati lijekove koji imaju antikolinergičko djelovanje. Također postoji mogućnost sinergijske aktivnosti s istodobnim liječenjem lijekovima kao što su suksinilkolin, drugi neuromuskularni blokatori ili kolinergički agonisti ili beta blokatori koji imaju učinke na srčanu provodljivost.

Prijavljeni su slučajevi produljenja QTc intervala i Torsade de Pointes za donepezil.

Savjetuje se oprez kada se donepezil primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval i može biti potrebno kliničko praćenje (EKG).

Primjeri uključuju

- Antiaritmiци klase IA (npr. kinidin).
- Antiaritmiци klase III (npr. amiodaron, sotalol).
- Određeni antidepresivi (npr. citalopram, escitalopram, amitriptilin).
- Ostali antipsihotici (npr. derivati fenotiazina, sertindol, pimoziđ, ziprasidon).
- Određeni antibiotici (npr. klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin).

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni donepezila u trudnoći.

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

Denzil se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je to prijeko potrebno.

##### Dojenje

Donepezil se izlučuje u mlijeko štakora. Nije poznato izlučuje li se donepezil u majčino mlijeko i nema ispitivanja na dojkama. Stoga žene koje uzimaju donepezil ne bi trebale dojiti.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na strojevima

**Δ Trigonik, lijek s mogućim utjecajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i strojevima).**

Denzil ima blag ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Demencija može uzrokovati smanjenje performansi vožnje ili ugroziti sposobnost rada sa strojevima. Nadalje, donepezil može izazvati umor, vrtoglavicu i grčeve u mišićima, uglavnom prilikom započinjanja ili povećanja doze.

Nadležni liječnik mora rutinski procijeniti sposobnost bolesnika koji uzimaju donepezil da nastave upravljati vozilima ili upravljati složenim strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

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

##### Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u više od izoliranog slučaja navedene su u nastavku, prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti

Učestalosti su definirane kao:

vrlo često ( $\geq 1/10$ ),

često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),

manje često ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),  
 rijetko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ),  
 vrlo rijetko ( $< 1/10.000$ ) i  
 nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

| Klasifikacija organskih sustava              | Vrlo često         | Često                                                                                     | Manje često                                                                    | Rijetko                                        | Vrlo rijetko                  | Nepoznato                                                                                                           |
|----------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                      |                    | Prehlada                                                                                  |                                                                                |                                                |                               |                                                                                                                     |
| Poremećaji metabolizma i prehrane            |                    | Anoreksija                                                                                |                                                                                |                                                |                               |                                                                                                                     |
| Psihijatrijski poremećaji                    |                    | Halucinacije**<br>Agitacija**<br>Agresivno ponašanje**<br>Nenormalni snovi i noćne more** |                                                                                |                                                |                               | Povećanje libida<br>Hiperseksualnost                                                                                |
| Poremećaji živčanog sustava                  |                    | Sinkopa*<br>Vrtoglavica<br>Nesanica                                                       | Napadaji*                                                                      | Ekstrapiramidni simptomi                       | Neuroleptički maligni sindrom | Pleurothotonus (Pisa sindrom)                                                                                       |
| Srčani poremećaji                            |                    |                                                                                           | Bradikardija                                                                   | Sino-atrijalni blok<br>Atrioventrikularni blok |                               | Polimorfna ventrikularna tahikardija, uključujući Torsade de Pointes<br>Produženi QT interval na elektrokardiogramu |
| Gastrointestinalni poremećaji                | Proljev<br>Mučnina | Povraćanje<br>Poremećaj trbuha                                                            | Gastrointestinalno krvarenje<br>Čir na želucu i dvanaesniku<br>Hipersalivacija |                                                |                               |                                                                                                                     |
| Hepatobilijarni poremećaji                   |                    |                                                                                           |                                                                                | Disfunkcija jetre, uključujući hepatitis***    |                               |                                                                                                                     |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva            |                    | Osip<br>Svrbež                                                                            |                                                                                |                                                |                               |                                                                                                                     |
| Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva |                    | Grčevi u mišićima                                                                         |                                                                                |                                                | Rabdomioliza****              |                                                                                                                     |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava       |                    | Urinarna inkontinencija                                                                   |                                                                                |                                                |                               |                                                                                                                     |
| Opći                                         | Glavobolja         | Umor                                                                                      |                                                                                |                                                |                               |                                                                                                                     |

|                                               |  |                            |                                                               |  |  |  |
|-----------------------------------------------|--|----------------------------|---------------------------------------------------------------|--|--|--|
| poremećaji i uvjeti na mjestu primjene        |  | Bol                        |                                                               |  |  |  |
| Istrage                                       |  |                            | Manje povećanje serumske koncentracije mišićne kreatin kinaze |  |  |  |
| Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije |  | Nesreće uključujući padove |                                                               |  |  |  |

\*U ispitivanju bolesnika zbog sinkope ili napadaja treba uzeti u obzir mogućnost srčanog začepljenja ili dugih sinusnih pauza (vidjeti dio 4.4)

\*\*Prijave halucinacija, abnormalnih snova i noćnih mora, uznemirenosti i agresivnog ponašanja, nestale su nakon smanjenja doze ili prekida liječenja.

\*\*\*U slučajevima neobjašnjive disfunkcije jetre, potrebno je razmotriti ukidanje Denzila.

\*\*\*\*Prijavljeno je da se rabdomioliza javlja neovisno o neuroleptičkom malignom sindromu i u uskoj vremenskoj povezanosti s početkom primjene donepezila ili povećanjem doze.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

□ posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili

□ posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## 4.9. Predoziranje

Procijenjeni medijan smrtonosne doze donepezil hidroklorida nakon primjene jednokratne peroralne doze u miševa i štakora iznosi 45 odnosno 32 mg/kg, odnosno približno 225 odnosno 160 puta više od maksimalne preporučene doze od 10 mg na dan u ljudi. Znakovi kolinergičke stimulacije povezani s dozom opaženi su kod životinja koji su uključivali smanjeno spontano kretanje, ležeći položaj, teturajući hod, suženje, kloničke konvulzije, depresivno disanje, lučenje sline, miozu, fascikulaciju i nižu tjelesnu površinsku temperaturu.

Predoziranje inhibitorima kolinesteraze može dovesti do kolinergičke krize koju karakterizira jaka mučnina, povraćanje, lučenje sline, znojenje, bradikardija, hipotenzija, respiratorna depresija, kolaps i konvulzije. Povećanje slabosti mišića je mogućnost i može rezultirati smrću ako su uključeni respiratorni mišići.

Kao i u svakom slučaju predoziranja, potrebno je primijeniti opće potporne mjere. Tercijarni antikolinergici kao što je atropin mogu se koristiti kao protuotrov za predoziranje donepezil hidroklorida. Preporučuje se intravenski atropin sulfat titriran do učinka: početna doza od 1 mg do 2 mg iv. sa sljedećim dozama na temelju kliničkog odgovora. Atipični odgovori krvnog tlaka i srčane frekvencije zabilježeni su s drugim kolinomimetima kada su se istodobno primjenjivali s kvartarnim antikolinergicima kao što je glikopirilat. Nije poznato mogu li se donepezil hidroklorid i/ili njegovi metaboliti ukloniti dijalizom (hemodijaliza, peritonealna dijaliza ili hemofiltracija).

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi protiv demencije, antikolinesteraze; ATK oznaka: N06DA02

#### Mehanizam djelovanja

Donepezil hidroklorid je specifičan i reverzibilan inhibitor acetilkolinesteraze, prevladavajuće kolinesteraze u mozgu. Donepezil hidroklorid je in vitro više od 1000 puta snažniji inhibitor ovog enzima od butirilkolinesteraze, enzima koji je prisutan uglavnom izvan središnjeg živčanog sustava.

#### Alzheimerova demencija

U bolesnika s Alzheimerovom demencijom koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, primjena jednokratnih dnevnih doza od 5 mg ili 10 mg donepezil hidroklorida dovela je do inhibicije aktivnosti acetilkolinesteraze u stanju dinamičke ravnoteže (mjereno u membranama eritrocita) od 63,6% odnosno 77,3% kada se mjeri nakon doze. Pokazalo se da inhibicija acetilkolinesteraze (AChE) u crvenim krvnim stanicama donepezil hidrokloridom korelira s promjenama u ADAS-cog, osjetljivoj ljestvici koja ispituje odabrane aspekte kognicije. Potencijal donepezil klorida da promijeni tijek temeljne neuropatologije nije proučavan. Stoga se ne može smatrati da donepezil hidroklorid ima bilo kakav utjecaj na napredovanje bolesti.

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

U 6-mjesečnom kliničkom ispitivanju provedena je analiza na kraju liječenja donepezilom koristeći kombinaciju tri kriterija učinkovitosti: ADAS-Cog (mjera kognitivnih performansi), dojam o promjeni s doprinosom njegovatelja (mjera globalne funkcije) i podskala aktivnosti svakodnevnog života skale za ocjenu kliničke demencije (mjera sposobnosti u poslovima zajednice, dom i hobiji i osobna njega).

Bolesnici koji su ispunili dolje navedene kriterije smatrali su se onima koji su odgovorili na liječenje. Odgovor = Pобоljšanje ADAS-COG od najmanje 4 boda, a bez pogoršanja CIBIC-a i bez pogoršanja aktivnosti svakodnevnog života na podskali za ocjenu kliničke demencije.

|                             | % Odgovor                                 |                                                   |
|-----------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                             | Namjera liječenja stanovništva<br>n = 365 | Populacija koja se može<br>procijeniti<br>n = 352 |
| Placebo skupina             | 10%                                       | 10%                                               |
| Donepezil HCl 5 mg-Skupina  | 18%*                                      | 18%*                                              |
| Donepezil HCl 10 mg-Skupina | 21%*                                      | 22%**                                             |

\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

Donepezil klorid proizveo je statistički značajno povećanje postotka bolesnika za koje je procijenjeno da su odgovorili na liječenje, ovisno o dozi.

### 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

#### Apsorpcija

Maksimalne razine u plazmi postižu se otprilike 3 do 4 sata nakon peroralne primjene. Koncentracije u plazmi i površina ispod krivulje rastu proporcionalno dozi. Poluživot terminalne dispozicije je približno 70 sati, stoga primjena više pojedinačnih doza dnevno rezultira postupnim približavanjem stacionarnom stanju. Približno stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 3 tjedna nakon početka

terapije. Nakon što su u stanju dinamičke ravnoteže, koncentracije donepezil hidroklorida u plazmi i povezana farmakodinamička aktivnost pokazuju malu varijabilnost tijekom dana. Hrana nije utjecala na apsorpciju donepezil klorida.

#### Distribucija

Donepezil hidroklorid se približno 95% veže za proteine ljudske plazme. Vežanje aktivnog metabolita 6-O-desmetildonepezila na proteine plazme nije poznato. Distribucija donepezil u različitim tjelesnim tkivima nije definitivno proučavana. Međutim, u studiji bilance mase provedenoj u zdravih muških dobrovoljaca, 240 sati nakon primjene jednokratne doze od 5 mg donepezil hidroklorida označenog <sup>14</sup>C, približno 28% oznake ostalo je nepronađeno. To sugerira da donepezil hidroklorid i/ili njegovi metaboliti mogu postojati u tijelu dulje od 10 dana.

#### Biotransformacija/eliminacija

Denzil se izlučuje mokraćom nepromijenjen i metabolizira sustavom citokroma P450 u više metabolita, od kojih nisu svi identificirani. Nakon primjene jednokratne doze od 5 mg donepezil hidroklorida označenog <sup>14</sup>C, radioaktivnost u plazmi, izražena kao postotak primijenjene doze, bila je prisutna prvenstveno kao nepromijenjeni donepezil (30%), 6-O-desmetil donepezil (11% - jedini metabolit koji pokazuje aktivnost sličnu donepezil hidrokloridu), donepezil-cis-N-oksidi (9%), 5-O-desmetil donepezil (7%) i glukuronidni konjugat 5-O-desmetil donepezila (3%).

Približno 57% ukupne primijenjene radioaktivnosti izvučeno je iz urina (17% u nepromijenjenom obliku donepezila), a 14,5% iz fecesa, što upućuje na biotransformaciju i izlučivanje mokraćom kao primarne putove eliminacije. Nema dokaza koji upućuju na enterohepatsku recirkulaciju donepezil hidroklorida i/ili bilo kojeg od njegovih metabolita.

Koncentracije donepezila u plazmi opadaju s poluživotom od približno 70 sati.

Spol, rasa i pušenje u anamnezi nemaju klinički značajan utjecaj na koncentracije donepezil hidroklorida u plazmi. Farmakokinetika donepezila nije službeno ispitivana u zdravih starijih ispitanika ili u bolesnika s Alzheimerovom demencijom ili vaskularnom demencijom. Međutim, prosječne razine u plazmi u bolesnika usko se slažu s onima mladih zdravih dobrovoljaca.

Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem jetre imali su povećane koncentracije donepezila u stanju dinamičke ravnoteže; srednja AUC za 48% i srednja vrijednost C<sub>max</sub> za 39% (vidjeti dio 4.2).

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Opsežna ispitivanja na pokusnim životinjama pokazala su da ovaj spoj uzrokuje malo učinaka osim predviđenih farmakoloških učinaka koji su u skladu s njegovim djelovanjem kao kolinergičkog stimulatora (vidjeti dio 4.9). Donepezil nije mutagen u testovima mutacija stanica bakterija i sisavaca. Neki klastogeni učinci uočeni su in vitro pri koncentracijama koje su očito toksične za stanice i više od 3000 puta većim od koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Klastogeni ili drugi genotoksični učinci nisu primijećeni u mišjem modelu mikronukleusa in vivo. Nije bilo dokaza o onkogenom potencijalu u dugoročnim ispitivanjima kancerogenosti ni na štakorima ni na miševima.

Donepezil hidroklorid nije imao utjecaj na plodnost u štakora i nije bio teratogen u štakora ili kunića, ali je imao blagi učinak na mrtvorodenu djecu i rano preživljavanje mladunčadi kada se primjenjivao u gravidnih štakora u dozi 50 puta većoj od doze za ljude (vidjeti dio 4.6).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

Mikrokristalna celuloza

Nisko supstituirana hidroksipropilceluloza



Magnezijev stearat

Film-ovojnica:

Opadry Y-1-7000 White: hipromeloza, titanijev dioksid (E 171) i makrogol 400.

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok trajanja**

3 godine.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 30 °C. Držite spremnik čvrsto zatvorenim. Čuvati u originalnom pakiranju.

## **6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja spremnika**

28 filmom obloženih tableta isporučuju se u PVC/PVdC//Alu blisterima u kutiji.

## **6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti prema lokalnim propisima.

## **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

## **7. Naziv i adresa proizvođača**

NATURA PHARM d.o.o. Široki Brijeg

Gornji Mamići bb, Kočerin, Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

### **Proizvođač gotovog lijeka**

NATURA PHARM d.o.o. Široki Brijeg

Gornji Mamići bb, Kočerin, Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

### **Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

NATURA PHARM d.o.o. Široki Brijeg

Gornji Mamići bb, Kočerin, Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

## **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

DENZIL, 10 mg, filmom obložena tableta, 28 filmom obloženih tableta (2 PVC/PVdC//Alu blistera po 14 tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-2119/25 od 27.11.2025. god.

DENZIL, 5 mg, filmom obložena tableta, 28 filmom obloženih tableta (2 PVC/PVdC//Alu blistera po 14 tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-2118/25 od 27.11.2025. god.