

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Tregona[®], 5 mg, film tablete

Δ

Tregona[®], 10 mg, film tablete

INN: donepezil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tregona, 5 mg, film tablete:

1 film tableta sadrži:

donepezil-hidrohlorid 5 mg

Tregona, 10 mg, film tablete:

1 film tableta sadrži:

donepezil-hidrohlorid 10 mg

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, bezvodna.

Tregona, 5 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 88,1 mg laktoze, bezvodne.

Tregona, 10 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 176,2 mg laktoze, bezvodne.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Tregona, 5 mg, film tablete:

Okrugle, bikonveksne film tablete, bele do skoro bele boje.

Tregona, 10 mg, film tablete:

Okrugle, bikonveksne film tablete, žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Tregona je indikovao za simptomatsko lečenje blagog do umereno teškog oblika Alchajmerove demencije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli/stariji pacijenti

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 Tregona 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, ICD 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 ne može se predvideti. Po prekidu terapije, zapaža se postepeno smanjenje korisnih dejstava ovog leka.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Slični režim doziranja može se primeniti i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, pošto se klirens donepezil-hidrohlorida ne menja u tim uslovima.

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

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena leka Tregona kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Način primene

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

4.3. Kontraindikacije

Lek Tregona je kontraindikovao kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na donepezil-hidrohlord, derivate piperidina ili na bilo koju od pomoćnu supstancu navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Nije ispitivana primena leka Tregona kod pacijenata sa teškim oblikom Alchajmerove demencije, zatim kod pacijenata sa drugim tipovima demencije ili narušenim pamćenjem (npr. smanjena kognitivna funkcija vezana za starenje).

Anestezija

Donepezil, kao inhibitor holinesteraze, može da pojača sukcinilholinom izazvanu mišićnu relaksaciju u toku anestezije.

Kardiovaskularna stanja

Zbog svog farmakološkog dejstva, inhibitori holinesteraze mogu da deluju vagotonično na srčanu frekvencu (npr. bradikardija). Ovo može biti naročito važno 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. Kod ispitivanja ovih pacijenata treba uzeti u obzir mogućnost pojave srčanog bloka ili dugih sinusnih pauza.

Zabeleženi su postmarketinški izveštaji o produženju QTc intervala i pojavi *Torsade de Pointes* (vidite odeljke 4.5 i 4.8). Savetuje se oprez kod pacijenata koji trenutno ili u porodičnoj anamnezi imaju produženje QTc intervala, kod pacijenata koji su na terapiji lekovima koji utiču na QTc interval, kao i kod pacijenata koji imaju relevantna kardiološka oboljenja (npr. nekompenzovana srčana insuficijencija, skorašnji infarkt miokarda, bradiaritmije) ili poremećaj elektrolita (hipokalemija, hipomagnezija). Može biti potreban klinički nadzor (praćenje EKG-a).

Gastrointestinalna stanja

Kod pacijenata sa povećanim rizikom za nastanak ulkusa, npr. one koji su imali ulkusnu bolest ili one koji su na istovremenoj terapiji nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), treba pratiti stanje da bi se uočili simptomi. Međutim, klinička ispitivanja donepezila nisu pokazala veću incidencu peptičkog ulkusa ili gastrointestinalnog krvavljenja, u odnosu na placebo.

Genitourinarna stanja

Iako nije primećeno u kliničkim ispitivanjima donepezila, holinomimetici mogu da izazovu opstrukciju u pražnjenju mokraćne bešike.

Neurološka stanja

Konvulzije: smatra se da holinomimetici imaju izvesni potencijal da izazovu generalizovane konvulzije. Međutim, konvulzivna aktivnost može biti i manifestacija same Alchajmerove bolesti. Holinomimetici mogu da pogoršaju ili indukuju ekstrapiramidalne simptome.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS, potencijalno životno-ugrožavajuće stanje koje karakteriše hipertermija, rigidnost mišića, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, poremećaj svesti i povišena vrednost kreatin fosfokinaze u plazmi, prijavljivana je veoma retko u vezi sa primenom donepezila, naročito kod pacijenata koji su istovremeno dobijali antipsihotike. Dodatni znaci obuhvataju 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 dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, terapiju donepezilom treba obustaviti.

Respiratorna stanja

Zbog holinomimetičkog delovanja, inhibitore acetilholinesteraze treba s oprezom primenjivati kod pacijenata koji u anamnezi imaju astmu ili hroničnu opstruktivnu bolest pluća. Treba izbegavati istovremenu primenu donepezila sa drugim inhibitorima acetilholinesteraze, agonistima ili antagonistima holinergičkog sistema.

Teško oštećenje funkcije jetre

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

Mortalitet u kliničkim studijama kod vaskularne demencije

Sprovedena su tri klinička ispitivanja u trajanju od 6 meseci na pacijentima koji ispunjavaju *NINDS-AIREN* kriterijume za moguću ili verovatnu vaskularnu demenciju. *NINDS-AIREN* kriterijumi su dizajnirani tako da omoguće identifikaciju pacijenta kod kojih je demencija uslovljena isključivo vaskularnim uzrocima, a da isključe pacijente sa Alchajmerovom bolešću. U prvom ispitivanju, u grupi koja je primala donepezil-hidrohlorid u dozi od 5 mg mortalitet je bio 2/198 (1%), u grupi koja je primala donepezil-hidrohlorid u dozi od 10 mg - 5/206 (2,4%), a u grupi koja je primala placebo - 7/199 (3,5%).

U drugom ispitivanju, u grupi koja je primala donepezil-hidrohlorid u dozi od 5 mg stopa mortaliteta je iznosila 4/208 (1,9%); u grupi koja je primala donepezil-hidrohlorid u dozi od 10 mg - 3/215 (1,4%) i grupi koja je dobijala placebo - 1/193 (0,5%).

U trećem ispitivanju, u grupi koja je primala donepezil-hidrohlorid u dozi od 5 mg zabeležena je stopa mortaliteta od 11/648 (1,7%) i 0/326 (0%) u placebo grupi.

Ukupni mortalitet u sva tri ispitivanja je bio veći u grupama koje su primale donepezil-hidrohlorid (1,7%), nego u placebo grupama (1,1%), bez statistički značajne razlike. Smatra se da je većina smrtnih ishoda, kako kod pacijenata koji su primali donepezil-hidrohlorid tako i kod pacijenata koji su primali placebo, bila uslovljena vaskularnim uzrocima, što se može očekivati u ispitivanoj populaciji starijih pacijenata sa već postojećim vaskularnim oboljenjem. Analiza incidence svih ozbiljnih nefatalnih i fatalnih vaskularnih događaja nije pokazala razliku između grupa koje su primale donepezil-hidrohlorid i grupe koja je primala placebo.

Kada se sumiraju rezultati svih ispitivanja kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću (n = 4146) i kada se oni objedine sa rezultatima drugih ispitivanja demencije, uključujući pacijente sa vaskularnom demencijom (ukupno n = 6888), može se zaključiti da je stopa mortaliteta u placebo grupama bila veća nego u grupama koje su primale donepezil-hidrohlorid.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži sadrže laktozu, bezvodnu.

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 ili digoksina kod ljudi. Na metabolizam donepezil-hidrohlorida ne utiče istovremena primena sa digoksinom ili cimetidinom. Studije *in vitro* su pokazala da u metabolizmu donepezila učestvuju izoenzimi P 450 3A4 i u manjoj meri 2D6. Studije interakcije *in vitro* su pokazale da ketokonazol i hinidin, koji su inhibitori izoenzima CYP3A4, odnosno 2D6, inhibišu metabolizam donepezila. Zato, ovi i drugi inhibitori CYP3A4 (kao što su itakonazol i eritromicin) i inhibitori CYP2D6 (kao što je fluoksetin), mogu da inhibiraju metabolizam donepezila. U studiji kod zdravih dobrovoljaca, ketokonazol je doveo do povećanja srednje vrednosti koncentracije donepezila u plazmi za otprilike 30%.

Induktori enzima, kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin i alkohol mogu da smanje koncentraciju donepezila. Imajući u vidu da nije poznata jačina inhibitornog ili induktornog delovanja, treba oprezno koristiti ove kombinacije lekova. Donepezil-hidrohlorid poseduje potencijal da utiče na dejstva lekova koji imaju antiholinergičku aktivnost.

Takođe, ovaj lek ima sinergistička dejstva prilikom istovremene primene sa lekovima, kao što su: suksinilholin, drugi neuromišićni blokatori, holinergički agonisti ili beta-blokatori koji imaju dejstvo na sprovodni sistem srca.

Slučajevi produženja QTc intervala i pojave *Torsade de Pointes* zabeleženi su prilikom primene donepezila. Savetuje se oprez kada se donepezil primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima za koje je poznato da produžavaju QTc interval, što može zahtevati klinički nadzor (praćenje EKG-a).

Primeri ovakvih lekova obuhvataju:

- Antiaritmike klase IA (npr. hinidin)
- Antiaritmike klase III (npr. amiodaron, sotalol)
- Određene antidepresive (npr. citalopram, escitalopram, amitriptilin)
- Druge antipsihotike (npr. derivati fenotiazina, sertindol, pimozid, ziprasidon)
- Druge antibiotike (npr. klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni donepezila kod trudnica.

Studije na životinjama nisu pokazale teratogeno dejstvo donepezila, ali su pokazale perinatalnu i postnatalnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Nije poznat potencijalni rizik po humanu populaciju.

Lek Tregona ne treba koristiti u trudnoći, osim kada je to krajnje neophodno.

Dojenje

Donepezil se izlučuje u mleko ženki pacova. Nije poznato da li se donepezil-hidrohlorid izlučuje u majčino mleko i ne postoje odgovarajuće studije na dojiljama. Zbog toga žene koje su na terapiji lekom Tregona ne treba da doje.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Tregona ima neznatni do umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Demencija može da oslabi sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Osim toga, donepezil može da izazove umor, vrtoglavicu i grčeve u mišićima, uglavnom na početku lečenja 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, umor, mučnina, povraćanje i nesanica.

Neželjena dejstva su prikazana tabelarno prema klasama sistema organa i učestalosti ispoljavanja.

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

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Obična prehlada				
Poremećaji metabolizma i ishrane		Anoreksija				
Psihijatrijski poremećaji		Halucinacije** Agitacija** Agresivno ponašanje** Neuobičajen i snovi i noćne more**				
Poremećaji nervnog sistema		Sinkopa* Vrtoglavica Nesanica	Konvulzije*	Ekstrapiramidalni simptomi	Neuroleptički maligni sindrom	

<i>Kardiološki poremećaji</i>			Bradikardija	Sinoatrijalni blok Atrioventrikularni blok		Polimorfna ventrikularna tahikardija, uključujući <i>Torsade de Pointes</i> . Produžen QT interval elektro kardiograma
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Dijareja Mučnina	Povraćanje Abdominalne smetnje	Gastrointestinalna hemoragija Gastrični i duodenalni ulkusi Hipersekrecija pljuvačke			
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>				Disfunkcija jetre, uključujući i hepatitis***		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Osip Svrab				
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		Grčevi u mišićima			Rabdomioliza** **	
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		Urinarna Inkontinencija				
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Glavobolja	Umor Bol				
<i>Ispitivanja</i>			Manje povećanje koncentracije mišićne kreatin kinaze u serumu			
<i>Povrede i proceduralne komplikacije</i>		Nezgode, uključujući padove				

* Kod pacijenata kod kojih je registrovana pojava sinkope ili konvulzija mora se razmotriti mogućnost nastanka srčanog bloka, odnosno, duge sinusne pauze (videti odeljak 4.4)

** U slučaju pojave halucinacija, abnormalnih snova i noćnih mora, agitacije ili agresivnog ponašanja treba smanjiti dozu leka ili obustaviti terapiju

*** U slučaju pojave disfunkcije jetre nejasne etiologije, terapiju donepezilom treba obustaviti

**** 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

Nakon primene pojedinačne oralne doze donepezil-hidrohlorida kod miševa i pacova procenjena medijana letalne doze iznosi 45 mg/kg, odnosno 32 mg/kg, što je oko 225 odnosno 160 puta veće od maksimalne preporučene doze kod ljudi (10 mg/dan). Dozno zavisni znaci holinergičke stimulacije su primećeni kod životinja i obuhvataju: ograničene spontane pokrete, ležeći položaj, izmenjen hod, lakrimaciju, kloničke konvulzije, respiratornu depresiju, salivaciju, miozu, fascikulacije i smanjenu telesnu temperaturu.

Predoziranje inhibitorima acetilholinesteraze može da izazove holinergičku krizu, koja se karakteriše teškom mučninom, povraćanjem, salivacijom, znojenjem, bradikardijom, hipotenzijom, respiratornom depresijom, kolapsom i konvulzijama. Može doći do izražene slabosti mišića, koja može rezultirati smrću ukoliko su zahvaćeni respiratorni mišići.

U slučaju predoziranja treba preduzeti opšte suportivne mere. Antiholinergici tercijarne strukture, 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 intravenski, a naredne doze baziraju se na kliničkom odgovoru. Atipične promene krvnog pritiska i srčane frekvence opisani su kod drugih holinomimetika kada se primene zajedno sa antiholinergicima kvaternerne strukture, kao što je glikopirrolat. Nije poznato da li se donepezil-hidrohlord i/ili njegovi metaboliti mogu ukloniti procesima dijalize (hemodijaliza, peritonealna dijaliza ili hemofiltracija).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici; antiholinesteraze

ATC šifra: N06DA02

Mehanizam dejstva

Donepezil-hidrohlord je specifični i reverzibilni inhibitor acetilholinesteraze, predominantne holinesteraze u mozgu. Donepezil-hidrohlord je u *in vitro* uslovima 1000 puta snažniji inhibitor ovog enzima nego butirilholinesteraza, enzim koji je uglavnom lokalizovan 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 donepezila, 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 primene leka. Inhibicija acetilholinesteraze (AChE) u eritrocitima, donepezil-hidrohloridom bila je u korelaciji sa promenama ADAS-cog, senzitivne skale koja ispituje određene aspekte kognitivnih funkcija. Potencijal donepezil-hidrohlorida da menja tok neuropatoloških promena nije ispitivan. Zato se ne može smatrati da donepezil ima uticaja na progresiju bolesti.

Efikasnost terapije donepezilom u lečenju Alchajmerove demencije je ispitivana u 4 placebo-kontrolisane kliničke studije: dve kliničke u trajanju od po 6 meseci, a druge dve studije koje su trajale po godinu dana..

U studiji koja je trajala 6 meseci, zaključak o lečenju donepezilom donet je analizom kombinacije 3 kriterijuma efikasnosti: *ADAS-Cog* skala (za merenje kognitivnih performansi), *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 sledeće kriterijume, smatrani su pacijentima koji su odgovorili na lečenje.

Odgovor na lečenje podrazumeva:

- Pобољшanje na *ADAS-cog* skali za najmanje 4 poena
- Nema pogoršanja *CIBIC*
- 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%
Donepezil 5 mg grupa	18%*	18%*
Donepezil 10 mg grupa	21%*	22%**

*p < 0,05

** p < 0,01

Terapija donepezilom je dovela do dozno-zavisnog, statistički značajnog povećanja procenta pacijenata za koje je procenjeno da pripadaju grupi pacijenata koji su odgovorili na lečenje.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Maksimalne koncentracije u plazmi se dostižu približno 3 do 4 sata posle oralne primene. Koncentracije u plazmi i površina ispod krive povećavaju se proporcionalno dozi leka.

Terminalno poluvreme dispozicije je približno 70 sati, zbog čega primena više pojedinačnih dnevnih doza postepeno dovodi do stanja ravnoteže. Stanje ravnoteže dostiže se otprilike tokom 3 nedelje od otpočinjanja terapije. Jednom kada se postigne stanje ravnoteže, koncentracija donepezil-hidrohlorida u plazmi i odgovarajuće farmakodinamsko dejstvo, pokazuju male varijacije u toku dana.

Hrana ne utiče na resorpciju donepezil-hidrohlorida.

Distribucija

Donepezil-hidrohlorid se vezuje za proteine humane plazme približno 95%. Nije poznato da li i aktivni metabolit, 6-O-demetildonepezil ima afinitet za vezivanje za proteine plazme. 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 ¹⁴C-

obeleženog donepezil-hidrohlorida, otprilike 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 ima dvostruki put eliminacije: izlučuje se nepromenjen putem urina i metaboliše se sistemom citohroma P450 do više metabolita, od kojih nisu svi identifikovani. Posle primene jedne doze od 5 mg ¹⁴C-obeleženog donepezil-hidrohlorida, radioaktivnost u plazmi, izražena kao procent 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 leka. Nema podataka koji bi ukazali na enterohepatičku cirkulaciju donepezil-hidrohlorida i/ili bilo kojeg od njegovih metabolita.

Koncentracije donepezil-hidrohlorida u plazmi se smanjuju proporcionalno sa poluvremenom eliminacije koje iznosi otprilike 70 sati.

Pol, rasa i pušenje u anamnezi nemaju značajan klinički 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 su slične vrednostima dobijenim kod mladih zdravih dobrovoljaca.

Pacijenti sa blago do umereno oštećenom funkcijom jetre imaju povišene koncentracije donepezila u stanju ravnoteže; srednja vrednost PIK (površine 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

Detaljno ispitivanje na eksperimentalnim životinjama je pokazalo da ova supstanca ima malo drugih dejstava osim predviđenih farmakoloških, koji su rezultat njenog stimulantnog holinergičkog dejstva (*videti odeljak 4.9*). Donepezil nije pokazao mutageni uticaj u ispitivanjima na ćelijama bakterija i sisara. Neki klastogeni uticaji zapaženi su u *in vitro* ispitivanjima pri koncentracijama koje su iznad toksičnih za ćelije, i veće su 3000 puta od koncentracija leka u plazmi u stanju ravnoteže. Nisu zapaženi klastogeni ili drugi genotoksički uticaji 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 imao teratogeni potencijal na pacovima ili kunićima. Međutim, pokazano je da može imati blag uticaj na mrtvorodenost i rano preživljavanje mladunaca kada se primeni kod skotnih ženki pacova u dozama koje su 50 puta veće od humanih doza (*videti odeljak 4.6*).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Tregona, 5 mg, film tablete:

Jezgro:

Laktoza, bezvodna;

Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;

Skrob, prežlatinizovan;

Talk;

Magnezijum-stearat;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Film (obloga) tablete:
Hipromeloza;
Hidroksipropilceluloza;
Titan-dioksid;
Talk.

Tregona, 10 mg, film tableta:

Jezgro:
Laktoza, bezvodna;
Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;
Skrob, preželatinizovan;
Talk;
Magnezijum-stearat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Film (obloga) tablete:
Hipromeloza;
Hidroksipropilceluloza;
Titan-dioksid;
Talk;
Gvožđe(III)-oksid, žuti.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Tregona, 5 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/Al) koji sadrži 14 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera od po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

Tregona, 10 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/Al) koji sadrži 14 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera od po 14 film tableta (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

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb

Vršac

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

Tregona, 5 mg, film tablete: 515-01-02754-19-001

Tregona, 10 mg, film tablete: 515-01-02755-19-001

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

Datum prve dozvole

Tregona, 5 mg, film tablete: 11.01.2010.

Tregona, 10 mg, film tablete: 11.01.2010.

Datum poslednje obnove dozvole

Tregona, 5 mg, film tablete: 08.07.2020.

Tregona, 10 mg, film tablete: 08.07.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2025