

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alzil 5 mg potahované tablety
Alzil 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Alzil 5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje donepezili hydrochloridum monohydricum 5,22 mg, což odpovídá donepezili hydrochloridum 5 mg, což odpovídá donepezilum 4,56 mg.

Alzil 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje donepezili hydrochloridum monohydricum 10,44 mg, což odpovídá donepezili hydrochloridum 10 mg, což odpovídá donepezilum 9,12 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Alzil 5 mg potahované tablety
Jedna tableta obsahuje 91 mg laktózy.

Alzil 10 mg potahované tablety
Jedna tableta obsahuje 182 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Alzil 5 mg potahované tablety

Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „D9EI“ na jedné straně a „5“ na druhé straně.

Alzil 10 mg potahované tablety

Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „D9EI“ na jedné straně a „10“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Alzil je indikován k symptomatické léčbě mírné až středně těžké formy Alzheimerovy choroby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí/Starší pacienti

Léčba se zahajuje dávkou 5 mg/den (dávkování 1x denně). Dávku 5 mg/den je nutno zachovat minimálně po dobu jednoho měsíce, aby bylo možno zhodnotit časnou klinickou odpověď na léčbu, a aby koncentrace donepezil-hydrochloridu dosáhly ustáleného stavu. Po klinickém zhodnocení účinku léčby dávkou 5 mg/den za období prvního měsíce lze dávku přípravku Alzil zvýšit na 10 mg/den (dávkování 1x denně). Maximální denní doporučená dávka je 10 mg. Dávky vyšší než 10 mg/den nebyly v klinických studiích hodnoceny.

Léčba by měla být započata a kontrolována lékařem se zkušeností s diagnostikou a léčbou Alzheimerovy demence. Diagnóza by měla být stanovenána podkladě přijatých doporučení (např. DSM IV, ICD 10). Léčba by měla být zahájena jen u těch nemocných, kteří mají možnost využít pečovatele (např. rodinného příslušníka), jenž může pravidelně kontrolovat užití léku nemocným. Udržovací léčba může pokračovat tak dlouho, dokud je zřejmý terapeutický účinek. Proto by terapeutický účinek donepezil-hydrochloridu měl být pravidelně hodnocen. V době, kdy již nelze pozorovat žádný pozitivní účinek léčby, je třeba zvážit vysazení léku. Individuální odpověď nemocného na donepezil nelze předvídat.

Po přerušení léčby lze pozorovat postupné mizení příznivých účinků léčby přípravkem Alzil.

Pediatrická populace

Přípravek Alzil není určen pro děti a dospívající do 18 let.

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno měnit dávkovací režim, protože tato porucha nemá vliv na clearance donepezil-hydrochloridu.

Vzhledem k možné zvýšené expozici u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2) je třeba postupně zvyšovat dávku v závislosti na individuální toleranci pacienta. O léčbě pacientů se závažnou poruchou funkce jater neexistují žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Alzil se užívá perorálně, večer, těsně před spaním.

V případě poruch spánku včetně abnormálních snů, nočních můr nebo insomnie (viz bod 4.8) lze zvážit podávání přípravku Alzil ráno.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na donepezil-hydrochlorid, deriváty piperidinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití donepezilu u nemocných se závažnou Alzheimerovou demencí, s jinými typy demencí nebo jinými typy zhoršení paměti (jako např. zhoršení kognitivních funkcí ve stáří) nebylo zkoumáno.

Anestézie

Donepezil, jakožto inhibitor cholinesterázy, může během anestézie prohloubit svalovou relaxaci navozenou podáním sukcinylcholinu.

Kardiovaskulární poruchy

Vzhledem ke svému farmakologickému účinku mohou mít inhibitory cholinesterázy vagotonické účinky na srdeční frekvenci (např. bradykardie). Možnost tohoto účinku je obzvláště důležitá pro pacienty se „sick sinus syndromem“ nebo jinými formami poruch supraventrikulárního vedení, jako je sinoatriální a atrioventrikulární blok.

Vyskytly se také případy křečí a synkop. Při vyšetřování podobných nemocných je třeba zvážit možnost srdečního bloku nebo dlouhých sinusových pauz.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QTc intervalu a torsade de pointes (viz body 4.5 a 4.8). Opatrnost se doporučuje u pacientů s preexistujícím prodloužením QTc intervalu nebo prodloužením QTc intervalu v rodinné anamnéze, u pacientů léčených přípravky ovlivňujícími QTc interval nebo u pacientů s relevantním preexistujícím srdečním onemocněním (např. nekompenzovaným srdečním selháním, nedávným infarktem myokardu, bradyarytmiemi) nebo s poruchami elektrolytů (hypokalemií, hypomagnezemií). Může být vyžadováno klinické monitorování (EKG).

Gastrointestinální poruchy

Je nutno pozorně sledovat pacienty se zvýšeným rizikem tvorby vředů, např. osoby s vředovou chorobou v anamnéze nebo osoby, které se v současnosti léčí nesteroidními antirevmatiky, aby se včas zjistily případné příznaky. Ve srovnání s placebem však během klinických studií s donepezilem nebylo prokázáno žádné zvýšení tvorby peptických vředů nebo případů gastrointestinálního krvácení.

Urogenitální soustava

Cholinomimetika mohou způsobit obstrukci výtokové části močového měchýře, i když tento účinek nebyl při klinických studiích s donepezilem pozorován.

Neurologické stavy

Záchvaty: Předpokládá se, že cholinomimetika mají určitý potenciál vyvolávat generalizované křeče. Záchvaty mohou rovněž být jedním z projevů Alzheimerovy choroby.

Cholinomimetika mohou způsobovat exacerbaci nebo vznik extrapyramidových příznaků.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS (neuroleptický maligní syndrom) je potenciálně život ohrožující stav, který je charakterizovaný hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní instabilitou, poruchami vědomí a zvýšenou hladinou kreatinfosfokinázy v séru; mezi další příznaky mohou patřit myoglobinurie (rabdomyolýza) a akutní renální selhání. NMS byl velmi vzácně hlášen v souvislosti s užíváním donepezilu, zejména u pacientů současně užívajících antipsychotika. Pokud se u pacienta objeví příznaky NMS, nebo pokud se objeví nevysvětlitelná horečka bez dalších příznaků NMS, léčba by měla být přerušena.

Plicní choroby

Vzhledem k jejich cholinomimetickému účinku je nutno inhibitory cholinesterázy předepisovat opatrně pacientům s astmatem nebo s obstrukční plicní chorobou v anamnéze.

Alzil by neměl být současně podáván s jinými inhibitory acetylcholinesterázy, agonisty nebo antagonisty cholinergního systému.

Závažná porucha funkce jater

O léčbě pacientů se závažnou poruchou funkce jater nejsou žádné údaje.

Mortalita v klinických studiích cévní demence

Proběhly 3 šestiměsíční klinické studie s pacienty splňujícími kritéria NINDS-AIREN pro předpokládanou nebo možnou vaskulární demenci (VaD). NINDS-AIREN kritéria byla sestavena pro umožnění identifikace pacientů, jejichž demence se jeví jako výlučně vaskulárního původu, a pro vyloučení pacientů s Alzheimerovou chorobou. V první studii byla mortalita 2/198 (1 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem v dávce 5 mg, 5/206 (2,4 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem v dávce 10 mg a 7/199 (3,5 %) s placebem. Ve druhé studii byla mortalita 4/208 (1,9 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem v dávce 5 mg, 3/215 (1,4 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem v dávce 10 mg a 1/193 (0,5 %) s placebem. Ve třetí studii byla mortalita 11/648 (1,7 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem v dávce 5 mg a 0/326 (0 %) s placebem. Míra úmrtnosti v těchto 3 studiích vaskulární demence byla v kombinované skupině s donepezil-hydrochloridem numericky vyšší (1,7 %) než ve skupině s placebem (1,1 %), tento rozdíl ovšem není statisticky významný. Většina úmrtí u pacientů užívajících buď donepezil-hydrochlorid nebo placebo byla zřejmě v důsledku nejruznějších vaskulárních příčin, které lze u této starší populace pacientů s vaskulárním onemocněním očekávat. Analýza všech závažných nefatálních a fatálních vaskulárních příhod neukázala žádný rozdíl ve výskytu těchto příhod ve skupině s donepezil-hydrochloridem nebo placebem.

V souhrnu studií Alzheimerovy choroby (n = 4 146) a v souhrnu studií Alzheimerovy choroby a dalších studií demence, včetně studií vaskulární demence (celkem n = 6 888), překonala numericky míra úmrtnosti ve skupině s placebem míru úmrtnosti ve skupině s donepezil-hydrochloridem.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Donepezil-hydrochlorid ani žádný z jeho metabolitů neinhibuje u lidí metabolismus theofylinu, warfarinu, cimetidinu nebo digoxinu. Stejně tak metabolismus donepezilu není ovlivněn současným podáváním digoxinu ani cimetidinu. Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že na metabolismu donepezilu se podílí izoenzym 3A4 cytochromu P450 a do malé míry izoenzym 2D6. Lékové interakční studie *in vitro* ukázaly, že ketokonazol, inhibitor CYP3A4, a chinidin, inhibitor CYP2D6, inhibují metabolismus donepezilu. Proto tyto i jiné inhibitory CYP3A4, jako např. itraconazol nebo erythromycin, a také inhibitory CYP2D6, jako je fluoxetin, mohou inhibovat metabolismus donepezilu.

Ve studii se zdravými dobrovolníky zvýšil ketokonazol střední koncentraci donepezilu o 30 %.

Enzymové induktory, jako je rifampicin, fenytoin, karbamazepin nebo alkohol, mohou snížit hladiny donepezilu. Protože rozsah inhibičního nebo indukčního účinku není znám, měly by být tyto lékové kombinace používány s opatrností. Donepezil-hydrochlorid má potenciál interferovat s léky s anticholinergní aktivitou. Existuje také možnost synergního účinku při současné léčbě léky jako je sukcinylcholin, jinými látkami blokujícími neuromuskulární

přenos, cholinergními agonisty nebo betablokátory, které mají vliv na kardiální vedení vzruchu.

U donepezilu byly hlášeny případy prodloužení QTc intervalu a torsade de pointes. Při užívání

donepezilu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodloužují QTc interval, se doporučuje opatrnost a může být vyžadováno klinické monitorování (EKG). Patří sem například:

Antiarytmika třídy IA (např. chinidin)

Antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol)

Některá antidepresiva (např. citalopram, escitalopram, amitriptylin)

Jiná antipsychotika (např. deriváty fenothiazinu, sertindol, pimozid, ziprasidon)

Některá antibiotika (např. klarithromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin)

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití donepezilu v těhotenství.

Studie se zvířaty neprokázaly teratogenní účinek, ale prokázaly peri- a postnatální toxicitu (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Pokud to není nezbytné, nemá být přípravek Alzil v těhotenství užíván.

Kojení

Donepezil se vylučuje do mléka potkanů. Není známo, zda se donepezil-hydrochlorid vylučuje do lidského mateřského mléka a nebyly ani provedeny žádné studie u kojících žen. Proto by ženy užívající donepezil neměly kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Donepezil má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Demence může zhoršovat schopnost řídit motorová vozidla nebo ovlivňovat schopnost obsluhy strojů. Donepezil může navíc způsobovat únavu, závratě či svalové křeče, především na začátku léčby nebo při zvýšení dávky. Ošetřující lékař musí u pacientů užívajících donepezil pravidelně vyhodnocovat schopnost řídit a obsluhovat složitá zařízení.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjem, svalové křeče, únava, nauzea, zvracení a insomnie.

Nežádoucí účinky hlášené ve více případech jsou vyjmenovány v tabulce a jsou tříděny podle orgánových systémů a četnosti.

Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$) časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
------------------	-------------	-------	------------	--------	--------------	------------

systemů						
Infekce a infestace		Nachlazení				
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie				
Psychiatrické poruchy		Halucinace** Agitovanost** Agresivní chování** Neobvyklé sny a noční můry**				zvýšené libido, hypersexualita
Poruchy nervového systému		Synkopa* Závratě Insomnie	Záchvaty*	Extrapyrá - midové symptomy	Neuroleptický maligní syndrom	pleurotonus (Pisa syndrom)
Srdeční poruchy			Bradykardie	Sinoatriální blok Atrioventrikulární blok		Polymorfni komorová tachykardie včetně torsade de pointes; prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu
Gastrointestinální poruchy	Průjem Nauzea	Zvracení Břišní dyskomfort	Gastrointestinální krvácení Žaludeční a duodenální vředy Hypersalivace			
Poruchy jater a žlučových cest				Jaterní dysfunkce včetně hepatitidy ***		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka Pruritis				
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Svalové křeče			Rhabdomyolýza****	
Poruchy ledvin a močových cest		Močová inkontinence				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest hlavy	Únava Bolest				

Vyšetření			Mírné zvýšení koncentrace svalové kreatinkinázy v séru			
Poranění a otravy		Úrazy včetně pádů				

- * Při vyšetřování pacientů s podezřením na synkopu nebo záchvat je třeba vzít v úvahu srdeční blok nebo dlouhé sinusové pauzy (viz bod 4.4).
- ** Po hlášené halucinací, neobvyklých snů, nočních můr, agitovanosti a agresivního chování bylo přistoupeno k snížení dávky nebo byla léčba ukončena.
- *** V případě nevysvětlitelné jaterní dysfunkce je třeba zvážit vysazení přípravku Alzil.
- **** Byly hlášeny případy, kdy se rhabdomyolýza projevila nezávisle na neuroleptickém maligním syndromu a v úzké časové souvislosti se zahájením léčby donepezilem nebo se zvýšením jeho dávky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Odhadnutá střední letální dávka donepezil-hydrochloridu po podání jedné perorální dávky je 45 mg/kg u myši a 32 mg/kg u potkanů, což je přibližně 225krát, resp. 160krát více než maximální doporučená dávka 10 mg/den u člověka. U zvířat byly pozorovány známky cholinergní stimulace v závislosti na dávce. Patřily k nim redukce spontánních pohybů, poloha vleže na břiše, potácivá chůze, slzení, klonické záškuby, deprese dechu, slinění, mióza, fascikulace a snížená teplota povrchu těla.

Předávkování inhibitory cholinesterázy může vyústit až v cholinergní krizi, k jejímž charakteristickým projevům patří těžká nauzea, zvracení, slinění, pocení, bradykardie, hypotenze, dechová deprese, kolaps a křeče. Může se objevit zvýšená svalová slabost, která v případě postižení dýchacího svalstva může vést až k umrtí.

Jako v každém případě předávkování je nutno provést obecná podpurná opatření. Při předávkování přípravkem Alzil lze jako antidotum použít terciární anticholinergika jako je atropin. Lze doporučit intravenózní aplikaci atropin-sulfátu titrovanou podle účinku: počáteční dávka 1,0 až 2,0 mg i.v. s následnou úpravou dávky podle klinické odpovědi. Při podávání jiných cholinomimetik současně s kvartérními anticholinergiky, jako např. glykopyrolátem, byly popsány atypické reakce krevního tlaku a srdeční frekvence. Není známo, zda lze donepezil-hydrochlorid a/nebo jeho metabolity odstranit dialýzou (hemodialýzou, peritoneální dialýzou nebo hemofiltrací).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva proti demenci, anticholinesterázy
ATC kód N06DA02

Mechanismus účinku

Donepezil-hydrochlorid je specifický a reverzibilní inhibitor acetylcholinesterázy, převládající cholinesterázy v mozku. Donepezil-hydrochlorid je více než tisíckrát účinnějším inhibitorem tohoto enzymu než butyrylcholinesterázy, enzymu vyskytujícímu se hlavně mimo centrální nervový systém.

Alzheimerova choroba

U pacientů s Alzheimerovou chorobou, kteří se zúčastnili klinických studií, způsobilo podávání dávek 5 mg nebo 10 mg donepezilu jednou denně ustálenou inhibici aktivity acetylcholinesterázy (měřeno v membránách erytrocytů) o 63,6 % a 77,3 %; tyto hodnoty byly naměřeny po podání dávky. Bylo zjištěno, že inhibice acetylcholinesterázy (AChE) v červených krvinkách donepezil-hydrochloridem koreluje se změnami v ADAS-Cog, což je citlivá stupnice používaná k hodnocení kognitivních funkcí. Schopnost donepezil-hydrochloridu ovlivnit základní neuropatologické změny nebyla sledována. Nelze tedy říci, že by donepezil-hydrochlorid měl nějaký vliv na progresi choroby.

Účinnost léčby Alzheimerovy choroby donepezil-hydrochloridem byla sledována ve 4 studiích kontrolovaných placebem - 2 šestiměsíčních a 2 ročních.

Po ukončení 6měsíční klinické studie byla zhodnocena analýza léčby donepezil-hydrochloridem za použití 3 kritérií účinnosti: ADAS-Cog (měřítko kognitivních funkcí), Měřítko globálních funkcí – CIBIC+ (the Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input) a Vyhodnocení denních aktivit – ADLSCD (the Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale - měřítko posuzující společenské vztahy, domov, koníčky a péči o sebe sama).

Nemocní, kteří splnili níže uvedená kritéria, byli posuzováni jako respondéři.

Reakce = zlepšení ADAS-Cog nejméně o 4 body
žádné zhoršení v globálních funkcích CIBIC+
žádné zhoršení v denních aktivitách “ADLSCD”

	% reakce	
	Nemocní n = 365	Počet vyhodnotitelných nemocných n = 352
Skupina placeba	10 %	10 %
Skupina léčená donepezil- hydrochloridem 5 mg tablety	18 %*	18 %*
Skupina léčená donepezil- hydrochloridem 10 mg	21 %*	22 %**

tablety		
---------	--	--

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezil-hydrochlorid způsobil statisticky významné, na dávce závislé, zvýšení procenta nemocných, kteří byli vyhodnoceni jako respondéři na léčbu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximálních plazmatických hladin je dosaženo přibližně za 3-4 hodiny po perorálním podání. Plazmatické koncentrace a plocha pod křivkou se zvyšují v závislosti na dávce. Biologický poločas je přibližně 70 hodin, takže podání několika denních dávek má za následek postupné dosažení ustáleného stavu. Přibližný ustálený stav plazmatické koncentrace je dosažen do 3 týdnů od zahájení terapie. Jakmile se dosáhne ustáleného stavu, vykazují plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu a s tím související farmakodynamická aktivita v průběhu dne malou variabilitu.

Jídlo nemělo na vstřebávání donepezil-hydrochloridu žádný vliv.

Distribuce

Přibližně 95 % donepezil-hydrochloridu se u člověka váže na plazmatické bílkoviny. Vazba aktivního metabolitu 6-O-desmethyldonepezilu na plazmatické bílkoviny není známa. Distribuce donepezil-hydrochloridu do různých tkání těla nebyla dosud podrobně studována. Přesto při bilanční studii, která byla provedena u zdravých dobrovolníků (mužů), nebylo 240 hodin po aplikaci jednorázové dávky 5 mg ^{14}C značeného donepezil-hydrochloridu, zachyceno přibližně 28 % radiofarmaka. To znamená, že donepezil-hydrochlorid anebo jeho metabolity mohou zůstat v organismu déle než 10 dní.

Biotransformace/Eliminace

Donepezil-hydrochlorid je vylučován močí v nezměněném stavu a je biotransformován systémem cytochromu P450 na různé metabolity, z nichž ne všechny byly dosud identifikovány. Po podání jedné dávky 5 mg donepezil-hydrochloridu značeného ^{14}C byla plazmatická radioaktivita, vyjádřená jako procento podané dávky, přítomna hlavně ve formě nezměněného donepezil-hydrochloridu (30 %), 6-O-desmethyl donepezilu (11 % - jediný metabolit vykazující aktivitu podobnou účinku donepezil-hydrochloridu), donepezil-cis-N-oxidu (9 %), 5-O-desmethyl donepezilu (7 %) a glukuronidového konjugátu 5-O-desmethyl donepezilu (3 %). Přibližně 57 % celkové podané radioaktivity bylo zjištěno v moči (17 % jako nezměněný donepezil-hydrochlorid) a 14,5 % ve stolici, což naznačuje, že hlavními cestami eliminace jsou biotransformace a vylučování močí. Nejsou k dispozici žádné důkazy naznačující enterohepatální recirkulaci donepezil-hydrochloridu anebo kteréhokoli z jeho metabolitů.

Plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu klesají s poločasem přibližně 70 hodin.

Pohlaví, rasa a kuřáctví neměly na plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu žádný klinicky významný vliv. Farmakokinetika donepezil-hydrochloridu nebyla formálně studována u zdravých starších jedinců, osob postižených Alzheimerovou nemocí nebo pacientů s vaskulární demencí. Přesto jsou střední plazmatické hladiny u nemocných téměř shodné s plazmatickými hladinami mladých zdravých dobrovolníků.

U pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jater byly zjištěny vyšší ustálené plazmatické koncentrace donepezilu; průměrná AUC vyšší o 48 % a průměrná C_{max} o 39 % (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Rozsáhlé zkoušení u pokusných zvířat prokázalo, že tato látka nemá prakticky žádné jiné účinky než předpokládané farmakologické účinky plynoucí ze skutečnosti, že se jedná o cholinergní stimulátor (viz bod 4.9).

Donepezil nepůsobil mutageně v roztocích bakteriálních nebo savčích buněk. Určité klastogenní účinky byly pozorovány *in vitro* při koncentracích evidentně toxických pro buňky a převyšujících více než 3 000násobek plazmatické koncentrace v ustáleném stavu. *In vivo* nebyly pozorovány žádné klastogenní nebo genotoxické účinky na mikronukleus myši. V dlouhodobých studiích karcinogenity u potkanů nebo myši nebylo prokázáno onkogenní působení.

Donepezil-hydrochlorid neměl žádný vliv na plodnost u potkanů a nebyl teratogenní u potkanů ani králíků, ale měl mírný vliv na počet mrtvě narozených plodů a přežití mláďat, pokud byl podáván březím potkanům v dávce 50krát vyšší, než je lidská dávka (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Hyprolóza (E463)

Magnesium-stearát (E572)

Potahová vrstva

Hypromelóza (E464)

Monohydrát laktózy

Makrogol 4000

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172) pouze pro Alzil 10 mg

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Papírové krabičky obsahující PVC/Al blistry s 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100 nebo 120 tabletami a jednodávkové blistry (pro nemocnice) (PVC/Al) s 50 tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A):

Alzil 5 mg: 06/081/08-C

Alzil 10 mg: 06/082/08-C

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 2. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 9. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 11. 2022