

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DOSPELIN 5 mg potahované tablety

DOSPELIN 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

DOSPELIN 5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg donepezil-hydrochloridu (jako monohydrát donepezil-hydrochloridu).

DOSPELIN 10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg donepezil-hydrochloridu (jako monohydrát donepezil-hydrochloridu).

Pomocné látky se známým účinkem: laktóza

DOSPELIN 5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 74,10 mg laktózy.

DOSPELIN 10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 148,20 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

DOSPELIN 5 mg: Bílé bikonvexní potahované tablety válcovitého tvaru, o průměru 7 mm.

DOSPELIN 10 mg: Žluté bikonvexní potahované tablety válcovitého tvaru, o průměru 9,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí/starší osoby

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 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 má být započata a kontrolována lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou Alzheimerovy demence. Diagnóza by měla být stanovena na podkladě přijatých směrnic (např. DSM IV, ICD 10). Léčba donepezil-hydrochloridem má být zahájena jen u těch nemocných, kteří mají pečovatele, jenž může pravidelně kontrolovat užití léku nemocným. Udržovací léčba by měla trvat 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 vhodné zvážit přerušení léčby. Individuální odpověď nemocného na donepezil-hydrochlorid nelze předvídat.

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

Poruchy funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno měnit dávkovací režim, protože tyto poruchy nemají na clearance donepezil-hydrochloridu vliv.

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

Pediatrická populace

Podávání přípravku DOSPELIN dětem a dospívajícím se nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek DOSPELIN se podává perorálně večer, těsně před spaním.

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, deriváty piperidinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Anestézie

Přípravek DOSPELIN, jakožto inhibitor cholinesterázy, může během anestézie prohloubit svalovou relaxaci navozenou podáním sukcynylcholinu.

Kardiovaskulární onemocnění

Vzhledem ke svému farmakologickému účinku mohou mít inhibitory cholinesterázy vagotonický účinek na srdeční frekvenci (např. bradykardie). Možnost tohoto účinku je obzvláště důležitá u pacientů se "sick sinus syndromem" nebo jinými formami poruch supraventrikulárního vedení, jako je sinoatriální nebo atrioventrikulární blok.

Vyskytly se také případy synkop a křečí. Při vyšetřování těchto nemocných je třeba zvážit i 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 potíže

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 (NSAID), aby se včas zjistily případné příznaky. Ve srovnání s placebem však během klinických studií s donepezil-hydrochloridem nebylo prokázáno žádné zvýšení tvorby peptických vředů nebo případů gastrointestinálního krvácení.

Urogenitální

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

Neurologické stavy

Záchvaty: Soudí se, že cholinomimetika mohou do jisté míry vyvolávat generalizované křeče. Záchvaty však mohou rovněž být jedním z projevů Alzheimerovy choroby.

Cholinomimetika mohou způsobovat exacerbaci nebo vznik extrapyramidových příznaků.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS je potenciálně život ohrožující stav, který je charakterizovaný hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní nestabilitou, poruchami vědomí a zvýšenou hladinou kreatinfosfokinázy v séru. Ve spojení s užíváním donepezilu byly hlášeny velmi vzácné případy výskytu NMS, zvláště u pacientů, kteří jsou současně také léčeni antipsychotiky.

K dalším příznakům může patřit myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní renální selhání.

Pokud se u pacienta objeví příznaky nasvědčující možný rozvoj NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelná vysoká horečka, i bez dalších klinických známek NMS, léčba by měla být přerušena.

Plicní onemocnění

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

Donepezil-hydrochlorid se nemá podávat současně s jinými inhibitory acetylcholinesterázy, popř. s agonisty nebo antagonisty cholinergního systému.

Závažná porucha funkce jater

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

Mortalita v klinických studiích vaskulární demence

Proběhly tři šestiměsíční klinické studie s pacienty splňujícími kritéria NINDS-AIREN pro předpokládanou nebo možnou vaskulární demenci (VaD). Kritéria NINDS-AIREN 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 5 mg, 5/206 (2,4 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem 10 mg a 7/199 (3,5 %) ve skupině s placebem. Ve druhé studii byla mortalita 4/208 (1,9 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem 5 mg, 3/215 (1,4 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem 10 mg a 1/193 (0,5 %) ve skupině s placebem. Ve třetí studii byla mortalita 11/648 (1,7 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem 5 mg a 0/326 (0 %) u placebo. Procento úmrtnosti v těchto 3 studiích vaskulární demence byla v kombinované skupině donepezil-hydrochloridu 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 se základním vaskulárním onemocněním očekávat. Analýza všech závažných nefatálních i fatálních vaskulárních příhod neprokázala rozdíl ve výskytu ve skupině s donepezil-hydrochloridem nebo placebem.

V souhrnu studií Alzheimerovy choroby (n=4146) a v souhrnu studií Alzheimerovy choroby a dalších studií demence, včetně studií vaskulární demence (n=6888), překonal numericky výskyt úmrtnosti ve skupině s placebem výskyt úmrtnosti ve skupině s donepezil-hydrochloridem.

DOSPELIN 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 warfarinu, teofylinu, cimetidinu nebo digoxinu. Stejně tak metabolismus donepezilu není ovlivněn současným podáním digoxinu nebo cimetidinu. Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že na metabolismu donepezilu se účastní izoenzym 3A4 cytochromu P450 a do malé míry i izoenzym 2D6. Lékové interakční studie *in vitro* ukázaly, že ketokonazol a chinidin, inhibitory CYP3A4 a 2D6, inhibují metabolismus donepezilu. Proto tyto i jiné inhibitory CYP3A4, jako např. itrakonazol nebo erythromycin, a také

inhibitory CYP2D6 , jako je fluoxetin, mohou inhibovat metabolismus donepezilu. Ve studii u zdravých dobrovolníků zvýšil ketokonazol průměrnou 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 schopnost interferovat s léky s anticholinergní aktivitou. Existuje také možnost současného synergního účinku při současné léčbě s léky typu sukcinylocholinu, 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 prodlužují 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, pimoqid, ziprasidon)
- některá antibiotika (např. klarithromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin)

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití donepezil-hydrochloridu v těhotenství. Studie se zvířaty neprokázaly teratogenní účinek, ale prokázaly peri- a postnatální toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Pokud to není nezbytné, neměl by být donepezil-hydrochlorid v těhotenství užíván.

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

DOSPELIN má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

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

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené častěji než pouze v jednotlivých případech jsou vyjmenovány v tabulce, jsou tříděné podle orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definované 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).

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

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Nachlazení				

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie				
Psychiatrické poruchy		Halucinace**, agitovanost**, agresivní chování**, abnormální sny a noční můry**				Zvýšené libido, hypersexualita
Poruchy nervového systému		Synkopa*, závratě, nespavost	Záchvaty*	Extrapyramidové symptomy	Neuroleptický maligní syndrom	Pleurotonus (Pisa syndrom)
Srdeční poruchy			Bradykardie	Sino-atriální blok, atrioventrikulární blok		Polymorfní komorová tachykardie včetně torsade de pointes; prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea	Zvracení, břišní diskomfort	Gastrointestinální krvácení, žaludeční a duodenální vředy, hypersekrece slin			
Poruchy jater a žlučových cest				Jaterní dysfunkce včetně hepatitidy***		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, pruritus				
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		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			

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
			svalové kreatinkinázy v séru			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Úrazy včetně pádů				

* Při vyšetřování pacientů s podezřením na synkopu nebo záchvat je třeba vzít v úvahu možnost srdečního bloku nebo dlouhé sinusové pauzy (viz bod 4.4).

** Hlášené halucinace, abnormální sny, noční můry, agitovanost a agresivní chování ustoupily po snížení dávky nebo ukončení léčby.

*** V případě nevysvětlitelné jaterní dysfunkce je třeba zvážit vysazení donepezil-hydrochloridu.

**** 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 jednorázovém perorálním podání je 45 mg/kg u myši a 32 mg/kg u potkanů, což je přibližně 225krát resp. 160krát více než maximální doporučená dávka u člověka 10 mg/den. 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 postupující svalová slabost, která v případě postižení dýchacího svalstva může vést až k smrti.

Jako v každém případě předávkování je nutno přijmout obecná podpůrná opatření. Při předávkování donepezil-hydrochloridem 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 *in vitro* více než tisíckrát účinnějším inhibitorem tohoto enzymu než butyrylcholinesterázy, enzymu vyskytujícího 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 donepezil-hydrochloridu 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 selektivních aspektů kognitivních funkcí. Schopnost donepezil-hydrochloridu ovlivnit základní neuropatologické změny nebyla sledována. Nelze tedy říci, že by donepezil-hydrochlorid měl nějaký vliv na postup základní choroby.

Účinnost léčby Alzheimerovy choroby přípravkem donepezil-hydrochloridem byla sledována ve čtyřech studiích kontrolovaných placebem – ve dvou šestiměsíčních a dvou ročních.

Po ukončení šestiměsíční klinické studie byla zhodnocena účinnost léčby donepezil-hydrochloridem za použití tří kritérií: ADAS-Cog (měřítko kognitivních funkcí): Měřítka globálních funkcí CIBIC+ (the Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input) a Vyhodnocení denních aktivit ADL-CDR (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:

- Schopnost reagovat = zlepšení ADAS-Cog nejméně o 4 body
- žádné zhoršení v globálních funkcích "CIBIC+"
- žádné zhoršení v denních aktivitách "ADL-CDR"

	% respondérů	
	Všichni nemocní zařazení do studie n=365	Počet hodnotitelných nemocných n=352
Skupina placeba	10 %	10 %
Skupina léčená donepezil- hydrochloridem 5 mg	18 %*	18 %*
Skupina léčená donepezil- hydrochloridem 10 mg	21 %*	22 %**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

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. Terminální plazmatický 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 ¹⁴C 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 jednak vylučován močí v nezměněném stavu, jednak je biotransformován systémem cytochromu P450 na různé metabolity, z nichž ne všechny byly dosud identifikovány. Po podání jedné dávky 5 mg donepezil-hydrochloridu značeného ¹⁴C 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) a 14,5 % ve stolici, což naznačuje, že hlavními cestami vylučování jsou biotransformace a vylučování močí. Nejsou k dispozici žádné důkazy naznačující enterohepatální recirkulaci donepezil-hydrochloridu anebo kteréhokoli z jeho metabolitů.

Plazmatické koncentrace donepezilu klesají s poločasem přibližně 70 hodin.

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

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater byly zjištěny vyšší plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu v ustáleném stavu; průměrná AUC o 48 % a průměrný 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 3000násobek plazmatické koncentrace v ustáleném stavu. *In vivo* nebyly pozorovány žádné klastogenní nebo genotoxické účinky na mikronukleus myši. V dlouhodobých studiích kancerogenity 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 lehký 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

Kukuřičný škrob

Mikrokrytalická celulóza

Hyprolosa
Magnesium-stearát
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Potah DOSPELIN 5 mg
Mikrokrystalická celulóza
Hypromelosa
Makrogol-2000-stearát typ I
Oxid titaničitý (E 171)
Potah DOSPELIN 10 mg
Žlutý oxid železitý (E 172)
Mikrokrystalická celulóza
Hypromelosa
Makrogol-2000-stearát typ I
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatability

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

PVC/Al blistry, balení po 28, 30, 50, 56, 60, 98 nebo 100 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

DOSPELIN 5 mg: 06/555/10-C

DOSPELIN 10 mg: 06/556/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 8. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 12. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 11. 2022