

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Donpethon 5 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 91 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Donepezil hydrochlorid je indikován k symptomatické léčbě mírné až středně těžké Alzheimerovy demence.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí/starší pacienti

Léčba se zahajuje dávkou 5 mg/den (dávkování jednou denně). Tablety donepezil-hydrochloridu by se měly podávat per os večer, těsně před ulehnutím. 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 jednoměsíčním klinickém zhodnocení účinku dávky 5 mg/den je možné dávku donepezil-hydrochloridu zvýšit na 10 mg/den (dávkování jednou denně). Maximální doporučená denní 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 v diagnóze a léčbě Alzheimerovy demence. Diagnóza by měla být uskutečněna dle schválených postupů (např. DSM IV, ICD 10).

Terapie donepezil-hydrochloridem by měla být zahájena jen u těch nemocných, kteří mají možnost využít pečovatele, jenž bude pravidelně kontrolovat užití léčivého přípravku pacientem. Udržovací léčba může pokračovat tak dlouho, dokud existuje terapeutický přínos pro pacienta. Proto by měl být klinický přínos donepezil-hydrochloridu pravidelně přehodnocován. Přerušování je třeba zvážit v

případě, že již nejsou přítomny známky terapeutického účinku. Individuální odpověď na donepezil-hydrochlorid nelze odhadnout.

Po přerušení léčby je pozorován postupný ústup příznivých účinků donepezil-hydrochloridu.

Porucha funkce ledvin a jater

Podobný dávkování je možné i pro pacienty s poruchou funkce ledvin, protože clearance donepezil-hydrochloridu není tímto stavem ovlivněna.

Vzhledem k možné zvýšené expozici u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2) by měla být dávka zvyšována postupně v závislosti na individuální toleranci pacienta. O léčbě pacientů se závažnou poruchou funkce jater neexistují žádné údaje.

Pediatrická populace

Donepezil-hydrochlorid není doporučen pro použití u dětí a dospívajících.

Způsob podání

Přípravek Donpethon se užívá perorálně večer před ulehnutím.

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití donepezil-hydrochloridu u pacientů s těžkou Alzheimerovou demencí, jinými typy demence nebo jinými typy poruchy paměti (např. snížení kognitivních funkcí souvisejících s věkem) nebylo zkoumáno.

Anestézie

Donepezil-hydrochlorid, jako inhibitor cholinesterázy, pravděpodobně prohloubí svalovou relaxaci sukcynylcholinového typu během anestézie.

Kardiovaskulární poruchy

Vzhledem k jejich farmakologickým účinkům mohou mít inhibitory cholinesterázy vagotonické účinky na srdeční činnost (např. bradykardie). Možnost tohoto účinku může být obzvláště důležitá pro pacienty se „sick sinus syndromem“ nebo jinými supraventrikulárními srdečními poruchami vedení, jako je sinoatriální a atrioventrikulární blok.

Objevily se zprávy o synkopách a křečích. Při vyšetřování takových pacientů 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

Pacienti se zvýšeným rizikem tvorby vředů, například ti s anamnézou vředové choroby nebo ti, kteří současně užívají nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), by měli být monitorováni ohledně příznaků. Ve srovnání s placebem však během klinických studií s donepezilem nebylo prokázáno žádné zvýšení výskytu tvorby peptických vředů nebo případů gastrointestinálního krvácení.

Urogenitální

I když to nebylo v klinických studiích s donepezil-hydrochloridem pozorováno, cholinomimetika mohou způsobovat obstrukci výtokové části močového měchýře.

Neurologické stavy

Křeče: Předpokládá se, že cholinomimetika mají určitý potenciál způsobovat generalizované křeče. Křečová aktivita však může být také projevem Alzheimerovy choroby.

Cholinomimetika mohou způsobovat exacerbaci nebo vznik extrapyramidových příznaků.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS):

NMS, potenciálně život ohrožující stav charakterizovaný hypertermií, svalovou rigiditou, vegetativní labilitou, poruchami vědomí a zvýšenými plazmatickými hladinami kreatinfosfokinázy, byl velmi vzácně hlášen v souvislosti s donepezilem, a to zejména u pacientů, kteří jsou současně léčeni antipsychotiky. Další příznaky mohou zahrnovat myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Pokud se u pacienta objeví příznaky naznačující rozvoj NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelně vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, léčba by měla být přerušena.

Plicní choroby

Vzhledem k jejich cholinomimetickému účinku by měly být inhibitory cholinesterázy předepisovány s opatrností pacientům s anamnézou astmatu nebo obstrukční plicní choroby.

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

Těžká porucha funkce jater

Neexistují žádné informace pro pacienty se závažnou poruchou funkce jater.

Mortalita v klinických studiích cévní demence

U jedinců splňujících kritéria NINDS-AIREN pro možnou nebo pravděpodobnou vaskulární demenci (VaD) byly provedeny tři klinické studie trvající 6 měsíců. Kritéria NINDS-AIREN jsou navržena pro identifikaci pacientů, jejichž demence se zdá být pouze důsledkem cévních příčin a vylučují pacienty s Alzheimerovou chorobou. V první studii byla mortalita 2/198 (1,0 %) u donepezil-hydrochloridu 5 mg, 5/206 (2,4 %) u donepezil-hydrochloridu 10 mg a 7/199 (3,5 %) u placeba. V druhé studii byla mortalita 4/208 (1,9 %) u donepezil-hydrochloridu 5 mg, 3/215 (1,4 %) u donepezil-hydrochloridu 10 mg a 1/193 (0,5 %) u placeba. Ve třetí studii byla mortalita 11/648 (1,7 %) u donepezil-hydrochloridu 5 mg a 0/326 (0 %) u placeba. Mortalita ve třech studiích VaD v kombinaci se skupinou s donepezil-hydrochloridem (1,7 %) byla číselně vyšší než ve skupině s placebem (1,1 %), nicméně tento rozdíl nebyl statisticky významný. Většina úmrtí u pacientů užívajících buď donepezil-hydrochlorid nebo placebo se zdá být důsledkem různých cévních příčin, které je možné očekávat u této starší populace se základní cévní chorobou. Analýza všech závažných nefatálních a fatálních cévních příhod neukázala žádný rozdíl v incidenci u skupiny s donepezil-hydrochloridem v porovnání s placebem.

Ve sdružených studiích Alzheimerovy choroby (n=4146) a po sdružení těchto studií Alzheimerovy choroby s jinými studiemi, včetně studií vaskulární demence (celkem n=6888), převyšovala mortalita ve skupinách s placebem numericky hodnoty ve skupinách s donepezilhydrochloridem.

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.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Donepezil-hydrochlorid anebo jakýkoliv z jeho metabolitů neinhibují metabolismus theofylinu, warfarinu, cimetidinu nebo digoxinu u člověka. Metabolismus donepezil-hydrochloridu není ovlivněn současným podáváním digoxinu ani cimetidinu.

In vitro studie ukázaly, že izoenzym 3A4 cytochromu P450 a v menší míře izoenzym 2D6 jsou zapojeny v metabolismu donepezil hydrochloridu. Studie lékových interakcí provedené *in vitro* ukazují, že ketokonazol a chinidin, inhibitory CYP3A4 a 2D6 inhibují metabolismus donepezil-hydrochloridu. Proto by tyto a jiné inhibitory CYP3A4, jako je itrakonazol a erythromycin a inhibitory CYP2D6, jako je fluoxetin, mohly inhibovat metabolismus donepezil-hydrochloridu.

Ve studii u zdravých dobrovolníků zvyšoval ketokonazol průměrné koncentrace donepezil-hydrochloridu asi o 30 %.

Enzymové induktory, jako je rifampicin, fenytoin, karbamazepin a alkohol mohou snižovat hladiny donepezil-hydrochloridu. Vzhledem k tomu, že rozsah inhibičního nebo indukčního účinku není znám, měly by se takové kombinace léčivých přípravků používat s opatrností. Donepezil-hydrochlorid má potenciál interferovat s léčivými přípravky s anticholinergní aktivitou. Existuje také možnost synergního účinku při současné léčbě léčivými přípravky jako je sukcinylocholin, jiné neuromuskulární blokátory nebo cholinergní agonisté nebo beta blokátory, které mají vliv na srdeční vedení.

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 u těhotných žen. Studie u zvířat neprokázaly teratogenní účinek, ale prokázaly peri- a postnatální toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Donepezil-hydrochlorid by se neměl používat během těhotenství, pokud to není nezbytné.

Kojení

Donepezil-hydrochlorid je vylučován 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

Donepezil-hydrochlorid může mít malý až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Demence může zhoršovat schopnost řídit motorová vozidla nebo ovlivňovat schopnost obsluhovat stroje. 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

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

Nežádoucí účinky hlášené ve více případech jsou uvedeny níže dle třídy orgánových systémů a četnosti.

Četnosti jsou definovány takto: 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 systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		- Nachlazení				
Poruchy metabolismu a výživy		- Anorexie				
Psychiatrické poruchy		- Halucinace** - Agitovanost** - Agresivní chování** - Abnormální sny a močnické příznaky**				- Zvýšené libido - Hypersexualita
Poruchy nervového systému		- Synkopa* - Závratě - Nespavost	- Křeče*	- Extrapyramidové příznaky	- Neuroleptický maligní syndrom	- Pleurotonus (Pisa syndrom)
Srdeční poruchy			- Bradykardie	- Sinoatriální blok - Atrioventrikulární blok		- Polymorfní komorová tachykardie včetně torsade de pointes - Prodloužení QT

						intervalu na elektrokard iogramu
Gastrointesti nální poruchy	- Průjem - Nevolnost	- Zvracení - Abdominál ní poruchy	- Gastrointes tinální krvácení - Žaludeční nebo duodenální vředy			
Poruchy jater a žlučových cest				- Dysfunkce jater včetně hepatitis** *		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		- Vyrážka - Pruritis				
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		- Svalové křeče			- Rhabdomyo- lýza****	
Poruchy ledvin a močových cest		- Močová inkontinen ce				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	- Bolest hlavy	- Úna va - Bole st				
Vyšetření			- Mírné zvýšení koncen trace svalové kreatin kinázy 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).

** Byly hlášeny halucinace, abnormální sny, noční můry, agitovanost a agresivní chování, potíže však odezněly, když bylo přistoupeno k snížení dávky nebo byla léčba ukončena.

*** 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 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 na dávce závislé cholinergní stimulace. 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 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 anebo 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 *in vitro* 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 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) donepezil-hydrochloridem v červených krvinkách koreluje se změnami v ADAS-Cog, což je citlivá stupnice používaná k hodnocení poznávacích schopností. Schopnost donepezil-hydrochloridu ovlivnit základní neuropatologické změny nebyla sledována. Nelze tedy říci, že by donepezil-hydrochlorid měl nějaký vliv na progresi choroby.

Účinnost léčby donepezil-hydrochloridem byla sledována ve 4 placebem kontrolovaných studiích - 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), Měřítka globálních funkcí – CIBIC+ (the Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input – měřítko všeobecných funkcí) 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).

Pacienti, kteří splnili níže uvedená kritéria, byli posuzováni jako odpovídající na léčbu.

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

	% reakce	
	Nemocní (Intent to treat) 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 tablety	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezil-hydrochlorid způsobil statisticky významné, na dávce závislé zvýšení procenta nemocných, kteří byli vyhodnoceni jako odpovídající 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-Noxidu (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 vylučování 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, nebo u osob postižených Alzheimerovou nebo vaskulární demencí. Přesto jsou střední plazmatické hladiny u nemocných téměř shodné s plazmatickými hladinami mladých zdravých dobrovolníků.

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater byly zjištěny vyšší ustálené plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu; 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-hydrochlorid 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 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 (E470b)

Potahová vrstva

Hypromelóza (E464)

Monohydrát laktózy

Makrogol 4000

Oxid titaničitý (E171)

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

Vipharm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłów 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA:

06/083/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 2. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 9. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 11. 2022