

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Donepezil Actavis 5 mg potahované tablety
Donepezil Actavis 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje donepezili hydrochloridum monohydricum odpovídající donepezili hydrochloridum 5 mg nebo 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Donepezil Actavis 5 mg, potahovaná tableta obsahuje 92,5 mg laktosy (jako monohydrát laktosy)
Donepezil Actavis 10 mg, potahovaná tableta obsahuje 185 mg laktosy (jako monohydrát laktosy)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Popis přípravku

Donepezil Actavis 5 mg: bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „DZ5“ na jedné straně.

Donepezil Actavis 10 mg: světle žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „DZ10“ na jedné straně

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Donepezil Actavis je indikován k symptomatické léčbě mírné až středně závažné formy Alzheimerovy demence.

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 přípravku Donepezil Actavis 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 zahájena a kontrolována lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou Alzheimerovy demence. Diagnóza by měla být stanovena na podkladě přijatých doporučení (např. DSM IV, ICD 10). Podávání donepezilu by mělo být zahájeno jen u těch nemocných, kteří jsou v péči ošetřující osoby (např. rodinného příslušníka), jež bude pravidelně kontrolovat užití léku pacientem.

Udržovací léčba by měla trvat tak dlouho, dokud je zřejmý terapeutický účinek. Proto by měl být klinický přínos podávání donepezilu pravidelně přehodnocován.

V době, kdy již nelze pozorovat žádný terapeutický účinek, je vhodné zvážit vysazení přípravku. Individuální odpověď na donepezil nelze předvídat.

Po přerušení léčby lze pozorovat postupné mizení příznivých účinků donepezilu.

Při podávání dávek, pro které není vhodná tato síla, je k dispozici další síla tohoto přípravku.

Poruchy funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno měnit dávkovací režim, protože tyto poruchy nemají na clearanci 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 snášenlivosti pacienta.

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

Pediatrická populace

Podávání přípravku Donepezil Actavis dětem a dospívajícím mladším 18 let se nedoporučuje.

Způsob podání

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

Anestézie

Donepezil, jakožto inhibitor cholinesterázy, může během anestézie prohloubit svalovou relaxaci navozenou podáním myorelaxancií typu sukcinylcholinu (suxamethonium).

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 křečí a synkop. Při vyšetřování těchto pacientů je třeba myslet i na 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, aby se včas zjistily případné příznaky. Ve srovnání s placebem však v klinických studiích s donepezilem nebylo prokázáno žádné zvýšení incidence peptické vředové choroby nebo případů gastrointestinálního krvácení.

Urogenitální

Cholinomimetika mohou způsobit výtokovou obstrukci močového měchýře, i když tento účinek nebyl při klinických studiích s donepezilem 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, potenciálně život ohrožující stav charakterizovaný hypertermií, svalovou rigiditou, vegetativní labilitou, poruchami vědomí a zvýšenými sérovými hladinami kreatinfosfokinázy, byl hlášen velmi vzácně v souvislosti s užíváním donepezilu, převážně u pacientů kteří jsou současně léčeni antipsychotiky. K dalším příznakům může patřit myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní selhání ledvin. 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 onemocnění

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

Donepezil se nemá současně podávat 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

Uskutečnily se 3 šestiměsíční klinické studie s pacienty splňujícími kritéria NINDS-AIREN pro pravděpodobnou 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 %) ve skupině s placebem. Míra úmrtnosti těchto 3 studií 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 důsledkem nejrozličnějších vaskulárních příčin, které lze u této starší populace pacientů s vaskulárním onemocněním očekávat. Analýza všech závažných nefatálních i fatálních vaskulárních příhod neprokázala rozdíl ve výskytu ve skupině s donepezil-hydrochloridem nebo placebem.

V souhrnných 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 donepezil-hydrochloridem.

Pomocné látky

Laktosa

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 člověka metabolismus teofylinu, warfarinu, cimetidinu nebo digoxinu. Stejně tak metabolismus donepezil-hydrochloridu není ovlivněn současným podáním digoxinu nebo cimetidinu. Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že na metabolismu donepezilu se účastní isoenzymy 3A4 a do malé míry i 2D6 cytochromu P 450. Studie lékových interakcí *in vitro* ukázaly, že ketokonazol, inhibitor CYP3A4, a chinidin inhibitor 2D6, 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 %. Induktory enzymů, jako je rifampicin, fenytoin, karbamazepin nebo alkohol, mohou snížit hladiny donepezilu. Protože rozsah inhibičního nebo indukčního účinku není znám, mají se tyto lékové kombinace používat s opatrností. Donepezil-hydrochlorid může interferovat s přípravky s anticholinergními účinky. Existuje také možnost synergického účinku při současné léčbě s léčivy typu sukcinylcholinu, jinými látkami blokujícími neuromuskulární přenos, cholinergiky 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 donepezilu v těhotenství. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinek, ale prokázaly perinatální a postnatální toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Donepezil Actavis se v těhotenství nesmí užívat, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Donepezil 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 neměly kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Donepezil má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo 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 nespavost.

Nežádoucí účinky hlášené ve více než ojedinělých případech jsou vyjmenovány v tabulce níže, řazené 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).

<i>Třída orgánových systémů</i>	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>	<i>Velmi vzácné</i>	<i>Není známo</i>
<i>Infekce a infestace</i>		Nachlazení				

<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		Anorexie				
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Halucinace ² , agitovanost ² , agresivní chování ² , abnormální sny a noční můry ²				zvýšené libido, hypersexualita
<i>Poruchy nervového systému</i>		Synkopa ¹ , závratě, nespavost	Záchvaty ¹	Extrapyramidové symptomy	Neuroleptický maligní syndrom	pleurototonus (Pisa syndrom)
<i>Srdeční poruchy</i>			Bradykardie	Sinoatriální blok, atrioventrikulární blok		Polymorfní komorová tachykardie včetně torsade de pointes; prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Průjem, nauzea	Zvracení, břišní diskomfort	Gastrointestinální krvácení, žaludeční a duodenální vředy, hypersalivace			
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>				Jaterní dysfunkce včetně hepatitidy ³		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Vyrážka, pruritus				
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		Svalové křeče			Rhabdomyolýza ⁴	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Močová inkontinence				
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Bolest hlavy	Únava, bolest				
<i>Vyšetření</i>			Mírné zvýšení koncentrace svalové kreatinkinázy v séru			
<i>Poranění a otravy</i>		Úrazy včetně pádů				

¹Při vyšetřování pacientů pro synkopy nebo záchvaty je třeba vzít v úvahu možnost srdečního bloku nebo dlouhé sinusové pauzy (viz bod 4.4).

²V případech hlášených halucinací, abnormálních snů, nočních můr, agitovanosti a agresivního chování příznaky ustoupily po snížení dávky nebo ukončení léčby.

³V případě nevysvětlitelné jaterní dysfunkce je třeba zvážit vysazení přípravku Donepezil Actavis .

⁴ 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

Střední letální dávka donepezil-hydrochloridu po jednorázovém podání perorální dávky byla stanovena na 45 mg/kg u myši a 32 mg/kg u potkanů, což je přibližně 225x resp. 160x více než maximální doporučená dávka u člověka - 10 mg/den. U zvířat byly pozorovány známky cholinergní stimulace v závislosti na dávce. Patřily k nim snížení 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 úmrtí.

Jako v každém případě předávkování je nutno zahájit obecná podpůrná opatření. Při předávkování donepezilem 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, 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 silnějším inhibitorem tohoto enzymu než butyrylcholinesterázy, enzymu, který se vyskytuje hlavně mimo centrální nervový systém.

Alzheimerova demence

U pacientů s Alzheimerovou demencí, kteří se zúčastnili klinických studií, způsobilo jednorázové podání dávky 5 mg nebo 10 mg donepezilu inhibici aktivity acetylcholinesterázy v ustáleném stavu (měřeno na 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 vybraných aspektů kognitivních funkcí. Schopnost donepezil-hydrochloridu ovlivnit průběh základní

neuropatologie nebyla sledována. Nelze tedy říci, že by donepezil měl nějaký vliv na progresi základní choroby.

Účinnost léčby Alzheimerovy demence donepezilem byla sledována ve 4 studiích kontrolovaných placebem - 2 šestiměsíčních a 2 ročních.

U šestiměsíční klinické studie byla provedena analýza po skončení léčby donepezilem za použití 3 kritérií účinnosti: ADAS-Cog (měřítko kognitivních funkcí), měřítko globálních funkcí - CIBIC + (Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input) a vyhodnocení denních aktivit – ADL-CDR (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 (pacienti, kteří odpovídali na léčbu).

Odpověď = Zlepšení ADAS-Cog nejméně o 4 body

Žádné zhoršení v globálních funkcích "CIBIC+"

Žádné zhoršení v denních aktivitách, „ADL-CDR“

	% odpovědí	
	Populace záměru léčit (Intent-to-treat) n=365	Počet vyhodnotitelných subjektů n=352
Placebová skupina	10 %	10 %
Skupina léčená donepezilem 5 mg	18 %*	18 %*
Skupina léčená donepezilem 10 mg	21 %*	22 %**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezil způsobil statisticky významné, na dávce závislé zvýšení procenta pacientů, 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 poločas rozptýlení 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. Po dosažení ustáleného stavu vykazují plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu, a s tím související farmakodynamická aktivita, malou variabilitu v průběhu dne.

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 donepezil-hydrochloridu značeného ^{14}C zachyceno přibližně 28 % radiofarmaka. To znamená, že donepezil-hydrochlorid anebo jeho metabolity mohou zůstat v organismu déle než 10 dní.

Biotransformace/Eliminace

Donepezil-hydrochlorid se vylučuje močí v nezměněném stavu a ve formě četných metabolitů systému cytochromu P450, z nichž ne všechny byly dosud identifikovány. Po podání jednorázové 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) a 14,5 % ve stolici, což naznačuje, že hlavními cestami vylučování jsou biotransformace a vylučování močí. Nejsou k dispozici žádné průkazy naznačující enterohepatální recirkulaci donepezil-hydrochloridu a/nebo 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 donepezilu nebyla formálně studována u zdravých starších jedinců, osob postižených Alzheimerovou nemocí nebo pacientů s vaskulární demencí. Přesto střední plazmatické hladiny u pacientů jsou téměř shodné s plazmatickými hladinami u mladých zdravých dobrovolníků.

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater byly zjištěny vyšší ustálené plazmatické koncentrace donepezilu; střední AUC o 48 % a střední $C_{\max}$ o 39 % (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Rozsáhlé zkoušení na pokusných zvířatech prokázalo, že tato látka nemá prakticky žádné jiné než předpokládané farmakologické účinky plynoucí ze skutečnosti, že se jedná o cholinergní stimulátor (viz bod 4.9). Donepezil nepůsobil mutagenně při analýzách mutací 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 mikronukleárním modelu u 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 dávka u člověka (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam všech pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
kukuřičný škrob
mikrokrystallická celulóza
magnesium-stearát.

Potah tablety

Polyvinylalkohol
makrogol 3350
mastek
oxid titaničitý E171
žlutý oxid železitý E172 (jen tableta 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

PVC/Al blistr

PE lahvička s PE odklápecím uzávěrem

Velikosti balení

Blistr: 7, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 98, 100 nebo 120 potahovaných tablet

Lahvička: 28, 30, 100 a 250 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Donepezil Actavis 5 mg: 06/661/08-C

Donepezil Actavis 10 mg: 06/662/08-C

9. DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 12. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 8. 2014

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

8. 1. 2024