

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Donesyn 5 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5,22 mg monohydrátu donepezíliumchloridu, čo zodpovedá 5 mg donepezíliumchloridu, čo zodpovedá 4,56 mg donepezilu.

Pomocná látka so známym účinkom:
Každá tableta obsahuje 91 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s označením D9EI na jednej strane a 5 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Donepezíliumchlorid je indikovaný dospelým na symptomatickú liečbu miernej až stredne závažnej Alzheimerovej demencie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí/staršie osoby

Liečba začína 5 mg/deň (dávkovanie raz denne). Dávkovanie 5 mg/deň je treba dodržať minimálne jeden mesiac, aby bolo možné zhodnotiť prvé klinické reakcie na liečbu a dosiahnuť stabilný stav koncentrácií donepezíliumchlorid. Po mesačnom klinickom hodnotení liečby pri dávkovaní 5 mg/deň je možné zvýšiť dávku donepezíliumchlorid na 10 mg/deň (dávkovanie raz denne). Maximálna odporúčaná denná dávka je 10 mg. Dávky vyššie ako 10 mg/deň neboli v klinických štúdiách predmetom skúmania.

V prípade nerealizovateľných/nedosiahnuteľných dávok s takouto silou sú k dispozícii aj iné sily tohto lieku.

Liečbu musí začať a vykonávať nad ňou dohľad lekár so skúsenosťami v diagnostikovaní a liečbe Alzheimerovej demencie. Diagnózu je potrebné stanoviť v súlade so schválenými usmerneniami (napr. DSM IV, ICD 10). Liečbu pomocou donepezíliumchlorid je možné začať iba v prípade, že je k dispozícii ošetrovateľ, ktorý bude pravidelne monitorovať užívanie lieku pacientom. V udržiavacej liečbe možno pokračovať tak dlho, kým pretrváva terapeutický prínos pre pacienta. Z tohto dôvodu je potrebné pravidelne prehodnocovať klinický prínos donepezíliumchlorid. V prípade, že terapeutický

účinnok nie je zrejмый, zväzťe prerušenie liečby. Individuálnu reakciu na donepezíliumchlorid nie je možné predvídať.

Po prerušení liečby je pozorovateľné postupné zníženie priaznivých účinkov donepezíliumchloridu.

Porucha funkcie obličiek a pečene

U pacientov s poškodením obličiek je možné dodržať podobný harmonogram dávkovania, keďže klírens donepezíliumchloridu nie je týmto stavom ovplyvnený.

Z dôvodu možnej zvýšenej expozícii u pacientov s miernym až stredným poškodením pečene (pozri časť 5.2) je potrebné zvyšovať dávku podľa individuálnej tolerancie. V prípade pacientov so závažným poškodením pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Pediatrická populácia

Neodporúča sa, aby deti a mladiství užívali Donesyn.

Spôsob podávania

Donesyn tablety sa majú užívať orálne, večer pred spaním.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, deriváty piperidínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Užívanie donepezíliumchloridu u pacientov so závažnou Alzheimerovou demenciou, inými typmi demencie alebo iným poškodením pamäte (napr. úbytok kognitívnych schopností súvisiaci s vekom) nebol preskúmaný.

Anestézia

Počas anestézie donepezíliumchlorid ako inhibítor cholinesterázy pravdepodobne príliš zvýši svalovú relaxáciu sukcinylcholinového typu.

Vplyv na kardiovaskulárny systém

Z dôvodu svojho farmakologického účinku môžu mať inhibítory cholinesterázy vagotonické účinky na srdcový tep (napr. bradykardia). Potenciál tohto účinku môže byť dôležitý predovšetkým pre pacientov so „syndrómom chorého sínusu“ („sick sinus syndrome“) alebo pri iných supraventrikulárnych srdcových poruchách vedenia ako napríklad sinoatriálny blok alebo atrioventrikulárny blok.

Boli tiež hlásené mdloba a záchvaty. Pri vyšetrení takýchto pacientov je potrebné dbať na srdcovú blokádu alebo dlhé sínusové pauzy.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady predĺženia intervalu QTc a *torsade de pointes* (pozri časti 4.5 a 4.8). Opatrnosť sa odporúča u pacientov s predĺžením QTc intervalu v osobnej alebo rodinnej anamnéze, u pacientov liečených liekmi ovplyvňujúcimi QTc interval alebo u pacientov s relevantným existujúcim srdcovým ochorením (napr. nekompenzovaným srdcovým zlyhávaním, nedávnym infarktom myokardu, bradyarytmiami) alebo poruchami elektrolytov (hypokaliémiou, hypomagneziémiou). Môže sa vyžadovať klinické sledovanie (EKG).

Vplyv na gastrointestinálny systém

U pacientov so zvýšeným rizikom vzniku vredov, napr. s vredovou chorobou v anamnéze, alebo u tých, ktorí súbežne užívali nesteroidové antiflogistiká (NSAID), je potrebné sledovať príznaky. Avšak klinické štúdie s donepezíliumchloridom ukázali, že v porovnaní s placebom nedošlo k častejšiemu výskytu ochorenia peptických vredov alebo gastrointestinálneho krvácania.

Vplyv na urogenitálny systém

Aj keď pri klinických štúdiách donepezíliumchloridu neboli spozorované, cholinomimetiká môžu spôsobiť obštrukciu odvodných močových ciest.

Vplyv na nervový systém

Záchvaty: Cholinomimetiká môžu pravdepodobne spôsobovať generalizované kŕče. Záchvaty však môžu byť prejavom aj Alzheimerovej choroby.

Cholinomimetiká pravdepodobne môžu zhoršiť alebo vyvolať extrapyramídové príznaky.

Malígnny neuroleptický syndróm (MNS)

MNS bol hlásený veľmi zriedkavo v súvislosti s liečbou donepezilom, zvlášť u pacientov liečených súbežne s antipsychotikami. MNS je potenciálne ohrozujúci stav charakterizovaný hypertermiou, svalovou stuhnutosťou, autonómnou nestabilitou, zmenou vedomia a zvýšenou hladinou sérovej kreatínfosfokinázy. Ďalšie príznaky môžu zahŕňať myoglobínúriu (rabdomyolýza) a akútne renálne zlyhanie. Ak sa u pacienta prejavia príznaky primomínajúce MNS ale ak sa objaví nevysvetliteľne vysoká horúčka aj bez ďalších klinických príznakov MNS sa musí liečba ukončiť.

Vplyv na pľúcny systém

Inhibitory cholinesterázy treba predpisovať pacientom s anamnézou astmy alebo obštrukčnej choroby pľúc pre ich cholinomimetické účinky opatrne.

Donepezíliumchlorid nepodávajúte súbežne s inými inhibítormi acetylcholinesterázy a agonistmi alebo antagonistmi cholinergného systému.

Závažná porucha funkcie pečene

V prípade pacientov so závažným poškodením pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Mortalita pri klinických štúdiách vaskulárnej demencie

Boli uskutočnené tri klinické štúdie v dĺžke 6 mesiacov, počas ktorých boli skúmaní jednotlivci spĺňajúci kritéria NINDS –AIREN pre pravdepodobnú alebo možnú vaskulárnu demenciu (VaD). Kritéria NINDS-AIREN sú určené na zistenie pacientov, u ktorých sa demencia zdá spôsobená iba vaskulárnymi príčinami a na vylúčenie pacientov s Alzheimerovou chorobou. V prvej štúdii bola pri 5 mg donepezíliumchloridu mortalita 2/198 (1,0%), pri 10 mg donepezíliumchloridu 5/206 (2,4%) a v prípade placebo 7/199 (3,5%). V druhej štúdii bola pri 5 mg donepezíliumchloridu mortalita 4/208 (1,9 %), pri 10 mg donepezíliumchloridu 3/215 (1,4 %) a v prípade placebo 1/193 (0,5%). V tretej štúdii bola mortalita pri 5 mg donepezíliumchloride 11/648 (1,7 %) a v prípade placebo 0/326 (0%). Mortalita v troch štúdiách VaD kombinovaných v skupine donepezíliumchloridu (1,7 %) dosiahla číselne vyššiu hodnotu ako v skupine s placebom (1,1 %), avšak tento rozdiel nebol štatisticky významný. Zdá sa, že väčšina úmrtí pacientov užívajúcich buď donepezíliumchlorid alebo placebo bola výsledkom rôznych vaskulárnych príčin, ktoré sa u tejto populácie vo vyššom veku so základnou vaskulárnou chorobou dali očakávať. Analýza všetkých závažných nefatálnych a fatálnych vaskulárnych príhod neukázala rozdiel vo frekvencii výskytu v skupine s donepezíliumchloridom v porovnaní so skupinou s placebom.

V hromadných štúdiách Alzheimerovej choroby (n=4146) a pri zlúčení týchto štúdií Alzheimerovej choroby s inými štúdiami demencie vrátane štúdií vaskulárnej demencie (celkovo n=6888) bola mortalita číselne vyššia v skupine s placebom oproti skupine s donepezíliumchloridom.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Donepezíliumchlorid a/alebo jeho metabolity neinhibujú metabolizmus teofylínu, warfarínu, cimetidínu alebo digoxínu u ľudí. Metabolizmus donepezíliumchloridu nie je ovplyvnený súbežným podávaním digoxínu alebo cimetidínu.

Štúdie *in vitro* dokázali, že izoenzýmy cytochrómu P450, 3A4 a v menšej miere 2D6 sa podieľajú na metabolizme donepezíliumchloridu. Štúdie liekových interakcií *in vitro* dokázali, že ketokonazol (inhibitor CYP3A4) a chinidín (inhibitor CYP2D6), inhibujú metabolizmus donepezíliumchloridu. Preto tieto, ako aj iné inhibitory CYP3A4, ako sú itrakonazol a erytromycín, a inhibitory CYP2D6 ako fluoxetín, by mohli inhibovať metabolizmus donepezíliumchlorid.

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi ketokonazol zvyšoval priemerné koncentrácie donepezíliumchloridu približne o 30 %.

Enzymové induktory, ako sú rifampicín, fenytoín, karbamazepín a alkohol, môžu znižovať hladinu donepezíliumchloridu. Keďže rozsah inhibičného ani indukčného pôsobenia nie je známy, tieto liekové kombinácie je potrebné indikovať opatrne.

Donepezíliumchlorid má potenciál interakcie s liekmi, ktoré majú anticholinergický účinok. Rovnako je známy potenciál pre synergický účinok pri súbežnej liečbe liekmi, ako sú succinylcholin, iné neuromuskulárne blokátory alebo cholinergné agonisty, či betablokátory, ktoré ovplyvňujú srdcový prevod.

V prípade donepezilu boli hlásené prípady predĺženia intervalu QTc a *torsade de pointes*. Pri podávaní donepezilu v kombinácii s inými liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, sa odporúča obozretnosť a môže byť potrebné klinické sledovanie (EKG). Ide napríklad o tieto skupiny liekov:

- antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín)
- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol)
- niektoré antidepresíva (napr. citalopram, escitalopram, amitriptylín)
- ostatné antipsychotiká (napr. deriváty fenotiazínu, sertindol, pimozid, ziprazidón)
- určité antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín, levofloxacín, moxifloxacín)

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

O užívaní donepezíliumchloridu tehotnými ženami neexistujú dostatočné údaje.

Štúdie u zvierat nepreukázali teratogénny účinok, no dokázali perinatálnu a postnatálnu toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe možné riziko pre ľudí.

Pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné, donepezíliumchlorid nesmie byť užívaný počas tehotenstva.

Dojčenie

Donepezíliumchlorid sa uvoľňuje do mlieka potkanov. Nie je známe, či sa donepezíliumchlorid vylučuje do ľudského materského mlieka a neboli uskutočnené žiadne štúdie dojčiacich žien. Preto ženy počas užívania donepezíliumchloridu nesmú dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Donepezíliumchlorid má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Demencia môže spôsobiť zhoršenie výkonu pri vedení vozidla alebo znížiť schopnosť obsluhovať stroje. Donepezíliumchlorid môže okrem toho spôsobiť únavu, závrate a svalové kŕče, predovšetkým na začiatku dávkovania alebo pri zvýšení dávky. Ošetrojúci lekár má vždy zhodnotiť schopnosť pacientov užívajúcich donepezíliumchlorid naďalej viesť vozidlo alebo obsluhovať zložité stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

K najčastejším nežiaducim účinkom patrí hnačka, svalové kŕče, únava, nevoľnosť, vracanie a nespavosť.

Nežiaduce reakcie ohlásené vo viac ako ojedinelých prípadoch sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie výskytu.

Frekvencie výskytu sú určené ako: veľmi časté ($\geq 1/10$) časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nedajú sa stanoviť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		bežné prechladnutie				
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia				
Psychické poruchy		halucinácie** nepokoj** agresívne správanie** abnormálne sny a nočná mora**				
Poruchy nervového systému		mdloba* závrate nespavosť	záchvat*	Extrapyramídové príznaky	maligný neuroleptický syndróm	
Poruchy srdca a poruchy srdcovej činnosti			bradykardia	sinoatriálny blok atrioventrikulárny blok		polymorfná ventrikulárna tachykardia vrátane <i>torsade de pointes</i> ; predĺžený QT interval na elektrokardiograme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka nevoľnosť	vracanie abdominálne poruchy	Gastrointestinálne krvácanie žalúdočné a dvanástnikové vredy			
Poruchy pečene a žlčových ciest				porucha funkcie pečene vrátane hepatitídy** *		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážky pruritis (svrbenie)				

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče			Rabdomyolýza***	
Poruchy obličiek a močovej sústavy		inkontinencia moču				
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť hlavy	únava bolesť				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			malé zvýšenie koncentrácie svalovej kreatínkinázy v plazme			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		nehody vrátane pádov				

* Pri vyšetrení pacientov na synkopu alebo kŕče je potrebné zvážiť možnosť zástavy srdca alebo dlhých sínusových páуз (pozri časť 4.4).

** Hlásené halucinácie, abnormálne sny, nočné mory, podráždenie a agresívne správanie vyriešilo zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

*** V prípadoch neobjasnenej dysfunkcie pečene sa má zvážiť vysadenie donepezíliumchloridu.

**** Výskyt rabdomyolýzy bol hlásený nezávisle od neuroleptického maligného syndrómu a krátko po začatí liečby donepezilom alebo po zvýšení dávky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Odhadovaná stredná hodnota smrteľnej dávky donepezíliumchloridu po podaní jednorazovej orálnej dávky u myši je 45 mg/kg a u potkanov 32 mg/kg alebo približne 225- a 160-násobok maximálnej odporúčanej ľudskej dávky 10 mg na deň. U zvierat bola pozorovaná cholinergická stimulácia vrátane redukovaného spontánneho pohybu, polohy na bruchu, tŕpkavej chôdze, slzenia, klonických kŕčov, oslabeného dýchania, slinenia, miózy, fascikulácie a nižšej teploty povrchu tela.

Predávkovanie inhibítormi cholinesterázy môže viesť ku cholinergnej kríze s príznakmi, ako sú závažná nevoľnosť, vracanie, slinenie, potenie, bradykardia, hypotenzia, respiračný útlm, kolaps a kŕče. Môže dôjsť k zvýšeniu svalovej slabosti, čo môže mať za následok smrť, ak sú postihnuté dýchacie svaly.

Ako pri každom predávkovaní je potrebné vykonať všeobecné podporné opatrenia. Ako protilátku pri predávkovaní donepezíliumchloridom možno použiť terciárne anticholinergiká, napr. atropín. Odporúča sa titrovať intravenózne aplikovaný atropíniumsulfát až do nástupu účinku nasledovne: počiatočná dávka 1,0 až 2,0 mg intravenózne s následnými dávkami podľa klinickej odpovede. Boli zaznamenané prípady atypických reakcií krvného tlaku a srdcovej frekvencie pri podávaní iných

cholinomimetík, ak sa súbežne podávali s kvartérnymi anticholinergikami ako napríklad glykopyrolát. Nie je známe, či donepezíliumchlorid a/alebo jeho metabolity možno odstrániť dialýzou (hemodialýzou, peritoneálnou dialýzou alebo hemofiltráciou).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, liečivá na demenciu; anticholinesterázy, ATC kód: N06DA02

Mechanizmus účinku

Donepezíliumchlorid je špecifický a reverzibilný inhibítor acetylcholinesterázy, dominantnej cholinesterázy v mozgu. Donepezíliumchlorid je *in vitro* viac než 1000-násobne účinnejší inhibítor tohto enzýmu ako butyrylcholinesterázy - enzýmu, ktorý je prítomný najmä mimo centrálnej nervovej sústavy.

Alzheimerova demencia

U pacientov s Alzheimerovou demenciou, ktorí boli zaradení do klinických štúdií, spôsobilo podanie dávky 5 mg alebo 10 mg donepezíliumchlorid v jednorazovej dávke denne stabilizovanú inhibíciu účinku acetylcholinesterázy (meranú v membránach erytrocytov), a to 63,6 % a 77,3 % (v uvedenom poradí) pri meraní po užití dávky. Inhibícia acetylcholinesterázy (AChE) v červených krvinkách donepezíliumchloridom korelovala so zmenami v ADAS-cog, v citlivej škále, ktorá hodnotí vybrané aspekty kognitívnych schopností. Či môže potenciál donepezíliumchloridu zásadne ovplyvniť priebeh základnej neuropatológie choroby nebolo skúmané. Preto nemožno očakávať, že donepezíliumchlorid má akýkoľvek vplyv na progresiu choroby.

Účinnosť liečby donepezíliumchloridom bola skúmaná v štyroch placebom kontrolovaných klinických skúšaniach, a to v 2 skúšaniach s dĺžkou liečby 6 mesiacov a v 2 skúšaniach s dĺžkou liečby 1 rok.

V 6-mesačnej klinickej štúdií bola uskutočnená analýza v závere liečby donepezíliumchloridom s kombináciou troch kritérií účinnosti: ADAS-Cog (ako miera kognitívnych schopností), hodnotenie zmeny podľa klinického pohovoru a podľa informácií od opatrovateľa (CIBIC) (ako miera celkovej funkcie) a podstupnica aktivít každodenného života v rámci klinickej hodnotiacej stupnice demencie (ADL-CDRS) (mera schopností v oblasti komunitných záležitostí, domácej oblasti a oblasti záľub a osobnej starostlivosti).

Pacienti, ktorí splnili kritéria uvedené nižšie, boli považovaní za osoby reagujúce na liečbu.

Reakcia = Zlepšenie ADAS-Cog najmenej v 4 bodoch
Bez výskytu zhoršenia CIBIC+
Žiadne zhoršenie na stupnici činností každodenného života v rámci klinickej hodnotiacej stupnice demencie (ADL-CDRS).

	Reakcia v %	
	Celkový počiatkový súbor pacientov n = 365	Populácia zaraditeľná do hodnotenia n = 352
Skupina s placebom	10%	10%
Skupina užívajúca tablety donepezíliumchlorid 5 mg	18%*	18%*
Skupina užívajúca tablety donepezíliumchlorid 10 mg	21%*	22%**

* p < 0,05

** p < 0,01

Donepezíliumchlorid spôsobil v závislosti od dávky štatisticky významné zvýšenie percenta pacientov, ktorí boli posúdení ako osoby reagujúce na liečbu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálna hladina v plazme je dosiahnutá približne 3 až 4 hodiny po perorálnom podaní. Plazmatické koncentrácie a oblasť pod krivkou sa zvyšujú úmerne k dávke. Koncový dispozičný polčas je približne 70 hodín, z toho dôvodu vedie viacnásobné podávanie jednorazovej dávky za deň k postupnému približovaniu sa ustálenému stavu. Približný ustálený stav sa dosiahne v priebehu 3 týždňov od začatia liečby. Po dosiahnutí ustáleného stavu vykazujú plazmatické koncentrácie donepezíliumchloridu a súvisiaci farmakodynamický účinok v priebehu dňa malú variabilitu. Jedlo neovplyvnilo absorpciu donepezíliumchloridu.

Distribúcia

Donepezíliumchlorid je približne na 95 % viazaný na ľudské plazmatické proteíny. Väzba aktívneho metabolitu 6-O-desmetyldonepezilu na plazmatické proteíny nie je známa. Distribúcia donepezíliumchloridu v rôznych tkanivách tela nebola definitívne preskúmaná. Avšak v štúdiu hmotnostnej rovnováhy uskutočnenej so zdravými dobrovoľníkmi, mužmi, zostalo 240 hodín po podaní jednorazovej 5 mg dávky donepezíliumchloridu označeného ^{14}C približne sa nevylúčilo 28% označeného donepezilu. To naznačuje, že donepezíliumchlorid a/alebo jeho metabolity môžu pretrvávajúť v tele viac ako 10 dní.

Biotransformácia/Eliminácia

Donepezíliumchlorid sa vylučuje do moču nezmenený aj metabolizovaný cytochrómovým systémom P-450 na viacero metabolitov, z ktorých zatiaľ neboli všetky identifikované. Po podaní jednorazovej 5 mg dávky donepezíliumchloridu označeného ^{14}C bola plazmatická rádioaktivita vyjadrená ako percento z podanej dávky prítomná predovšetkým ako nezmenený donepezíliumchlorid (30 %), 6-O-desmetyldonepezil (11 % - jediný metabolit, ktorý má podobný účinok ako donepezíliumchlorid), donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-desmetyldonepezil (7 %) a konjugát glukuronidu 5-O-desmetyldonepezilu (3 %). Približne 57 % celkovej podanej rádioaktivity sa objavilo v moči (17 % ako nezmenený donepezíliumchlorid) a 14,5 % v stolici, z čoho sa dá usudzovať, že biotransformácia a vylučovanie do moču sú hlavné spôsoby eliminácie. Nie sú žiadne dôkazy, ktoré by naznačovali, že dochádza k enterohepatálnej recirkulácii donepezíliumchloridu, a/alebo niektorého z jeho metabolitov.

Plazmatické koncentrácie donepezíliumchloridu sa znižujú s polčasom približne 70 hodín.

Pohlavie, rasa a fajčenie nemajú klinicky významný vplyv na plazmatické koncentrácie donepezíliumchloridu. Farmakokinetika donepezíliumchloridu nebola zatiaľ metodicky sledovaná u zdravých starších osôb ani u pacientov s Alzheimerovou alebo vaskulárnou demenciou. Avšak priemerné plazmatické hladiny u pacientov boli veľmi blízke hladinám u mladých zdravých dobrovoľníkov.

Pacienti s miernym až stredne ťažkým stupňom poškodenia pečene mali zvýšené ustálené koncentrácie donepezíliumchloridu; priemernú hodnotu AUC o 48 % a priemernú hodnotu C_{\max} o 39 % (pozri časť 4.2.).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Rozsiahle sledovanie na experimentálnych zvieratách ukázalo, že táto zlúčenina spôsobuje málo účinkov odlišných od predpokladaných farmakologických účinkov vyplývajúcich z jej aktivity ako cholinergného stimulátora (pozri časť 4.9).

Donepezíliumchlorid nie je mutagénny podľa analyzovaných zmien v bunkách baktérií a cicavcov. Určité klastogénne účinky boli pozorované *in vitro* pri koncentráciách zjavne toxických pre bunky a

pri viac ako 3000-násobne vyššej koncentrácii, ako sú ustálené plazmatické koncentrácie. Nezistili sa klastogénne ani iné genotoxické účinky na mikronukleárnom modeli myši *in vivo*. V dlhodobých štúdiách karcinogenicity na potkanoch a na myšiach nebol preukázaný žiaden onkogénny potenciál.

Donepeziliumchlorid nemal žiaden vplyv na fertilitu potkanov a nemal teratogénny účinok na potkany ani králiky, zistil sa však mierny účinok na počet mŕtvonarodených mláďat a prežívanie mláďat krátko po narodení pri podávaní gravidným samiciam potkanov v dávke 50-krát vyššej, ako je stanovená dávka pre ľudí (pozri časť 4.6.)

6 FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460)
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
hydroxypropylcelulóza (E463)
stearát horečnatý(E470b)

Filmová vrstva (obal tablety)

hypromelóza (E464)
monohydrát laktózy
makrogol 4000
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kartónové škatuľky obsahujúce blistre (PVC/hliník) so 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100 alebo 120 tabletami a nemocničné blistre (blister s jednotkovou dávkou) (PVC/hliník) s 50 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7 DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłow 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Poľsko

8 REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg.č. 06/0063/08-S

9 DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. marca 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. novembra 2013

10 DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2021