

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Donepezil Mylan 5 mg orodispergovateľné tablety
Donepezil Mylan 10 mg orodispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna 5 mg tableta obsahuje 5 mg donepezíliumchloridu (vo forme monohydrátu), čo zodpovedá 4,56 mg voľnej bázy donepezilu.

Jedna 10 mg tableta obsahuje 10 mg donepezíliumchloridu (vo forme monohydrátu), čo zodpovedá 9,12 mg voľnej bázy donepezilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľná tableta.

Donepezil Mylan 5 mg orodispergovateľné tablety sú biele, okrúhle, ploché tablety so skosenými hranami s označením „DL5“ na jednej strane a s označením „M“ na strane druhej.

Donepezil Mylan 10 mg orodispergovateľné tablety sú žlté, okrúhle, ploché tablety so skosenými hranami s označením „DL10“ na jednej strane a s označením „M“ na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Donepezil Mylan je indikovaný na symptomatickú liečbu miernej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí/starší pacienti

Liečba začína dávkou 5 mg/deň (dávkovanie jedenkrát denne).

S dávkou 5 mg/deň sa má pokračovať minimálne počas 1 mesiaca, aby bolo možné stanoviť najskoršie klinické odpovede na liečbu a aby sa umožnilo dosiahnutie rovnovážnych („steady-state“) koncentrácií donepezíliumchloridu.

Následne po jednomesačnom klinickom hodnotení liečby pri dávkovaní 5 mg/deň sa dávka donepezíliumchloridu môže zvýšiť na 10 mg/deň (dávkovanie jedenkrát denne). Maximálna odporúčaná denná dávka je 10 mg. V klinických štúdiách neboli sledované denné dávky vyššie ako 10 mg.

Liečba sa má začať a vykonávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v diagnostikovaní a liečbe Alzheimerovej demencie. Diagnózu je potrebné stanoviť na základe prijatých smerníc (napr. DSM IV, ICD 10).

Liečba donepezíliumchloridom sa má začať len v prípade, ak je k dispozícii opatrovateľ, ktorý bude pravidelne dohliadať na užívanie lieku pacientom.

V udržiavacej liečbe je možné pokračovať tak dlho, pokiaľ existuje terapeutický prínos pre pacienta. Z toho dôvodu sa má klinický prínos liečby donepezíliumchloridom pravidelne prehodnocovať.

V prípade, ak terapeutický účinok už nie je dlhšie zrejмый, je potrebné zvážiť ukončenie liečby. Individuálnu reakciu na donepezíliumchlorid nie je možné predvídať.

Po ukončení liečby dochádza k postupnému oslabeniu pozitívnych účinkov donepezíliumchloridu.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je možné riadiť sa podobným dávkovacím režimom, keďže klírens donepezíliumchloridu nie je ovplyvnený týmto stavom.

Z dôvodu možnosti zvýšenej expozície pri miernej až stredne závažnej poruche funkcie pečene (pozri časť 5.2) sa má dávka zvyšovať na základe individuálnej tolerancie. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Donepezíliumchlorid sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Donepezil Mylan sa má užívať perorálne, večer, tesne pred spaním.

Tableta sa má položiť na jazyk, aby bolo možné jej rozpustenie predtým, ako sa prehltnie spolu s vodou alebo bez vody, podľa preferencie pacienta.

V prípade porúch spánku, vrátane nezvyčajných snov, nočných môt alebo nespavosti (pozri časť 4.8) sa má zvážiť podávanie Donepezilu Mylan ráno.

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

Použitie donepezíliumchloridu u pacientov s ťažkou Alzheimerovou demenciou, inými typmi demencie alebo inými typmi poškodenia pamäte (napr. úbytok kognitívnych schopností súvisiaci s vekom) nebolo skúmané.

Anestézia

Donepezíliumchlorid, ako inhibítor cholinesterázy, pravdepodobne zosilní svalovú relaxáciu sukcinylcholinového typu počas anestézie.

Kardiovaskulárne ťažkosti

Z dôvodu svojho farmakologického účinku môžu mať inhibítory cholinesterázy vagotonické účinky na srdcovú frekvenciu (napr. bradykardia). Možnosť tohto účinku môže byť obzvlášť dôležitá u pacientov so syndrómom „chorého sínusu“ („sick sinus syndróm“) alebo inými supraventrikulárnymi poruchami vedenia, ako je sinoatriálna alebo atrioventrikulárna blokáda.

Zaznamenala sa synkopa a záchvaty. Pri vyšetrení takýchto pacientov je potrebné zvážiť možnosť srdcovej blokády alebo dlhej sínusovej 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).

Gastrointestinálne ťažkosti

U pacientov so zvýšeným rizikom tvorby vredov, napríklad tých, ktorí majú vredovú chorobu v anamnéze alebo tých, ktorí užívajú nesteroidové antiflogistiká (NSAID), je potrebné monitorovať symptómy. Klinické štúdie s donepezíliumchloridom však v porovnaní s placebom nepreukázali žiadne zvýšenie incidencie peptického vredu ani gastrointestinálneho krvácania.

Urogenitálny systém

Cholinomimetiká môžu spôsobiť obštrukciu odtoku moču z močového mechúra, hoci to nebolo pozorované v klinických štúdiách s donepezíliumchloridom.

Neurologické ťažkosti

Záchvaty: predpokladá sa, že cholinomimetiká majú určitý potenciál spôsobovať generalizované kŕče. Aktivita záchvatov však môže byť aj prejavom Alzheimerovej choroby.

Cholinomimetiká môžu mať potenciál zosilňovať alebo indukovať extrapyramídové príznaky.

Neuroleptický malígnny syndróm (NMS): v súvislosti s donepezíliom bol, osobitne u pacientov užívajúcich súčasne antipsychotiká, veľmi zriedkavo hlásený potenciálne život ohrozujúci stav, NMS charakterizovaný hypertermiou, svalovou rigiditou, vegetatívnou labilitou, poruchami vedomia a zvýšenými hladinami sérovej kreatínfosfokinázy. Ďalšie prejavy môžu zahŕňať myoglobinúriu (rabdomyolýzu) a akútne zlyhanie obličiek. Ak sa u pacienta vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce NMS, alebo nevysvetlená vysoká horúčka bez ďalších klinických prejavov NMS, liečba sa má ukončiť.

Pľúcne ťažkosti

Inhibitory cholinesterázy sa majú z dôvodu ich cholinomimetického pôsobenia predpisovať pacientom s astmou alebo obštrukčnou chorobou pľúc v anamnéze s opatrnosťou.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podaniu donepezíliumchloridu s inými inhibítormi acetylcholinesterázy, agonistami alebo antagonistami cholinergného systému.

Závažná porucha funkcie pečene

K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene.

Mortalita v klinických štúdiách vaskulárnej demencie

Uskutočnili sa tri klinické štúdie v trvaní 6 mesiacov sledujúce jednotlivcov, ktorí spĺňali kritériá NINDS-AIREN pre pravdepodobnú alebo možnú cievnu demenciu (VaD). Kritériá NINDS-AIREN sú určené na identifikovanie pacientov, u ktorých sa demencia zdá byť spôsobená iba cievnyimi príčinami, a na vylúčenie pacientov s Alzheimerovou chorobou. V prvej štúdii bola miera mortality 2/198 (1,0 %) pri 5 mg donepezíliumchloridu, 5/206 (2,4 %) pri 10 mg donepezíliumchloridu a 7/199 (3,5 %) pri placebe. V druhej štúdii bol výskyt mortality 4/208 (1,9 %) pri 5 mg donepezíliumchloridu, 3/215 (1,4 %) pri 10 mg donepezíliumchloridu a 1/193 (0,5 %) pri placebe. V tretej štúdii bola mortalita 11/648 (1,7 %) pri 5 mg donepezíliumchloridu a 0/326 (0 %) pri placebe. Výskyt mortality po skombinovaní údajov z troch VaD štúdií bol v skupine donepezíliumchloridu (1,7 %) číselne vyšší ako v skupine s placebom (1,1 %), avšak tento rozdiel nebol štatisticky významný. Zdá sa, že väčšina úmrtí u pacientov, ktorí užívali buď donepezíliumchlorid alebo placebo, bola v dôsledku rôznych cievnych príčin, ktoré je u tejto staršej populácie so základným vaskulárnym ochorením možné očakávať. Analýza všetkých závažných nefatálnych a fatálnych cievnych príhod nepreukázala žiadnen rozdiel vo frekvencii výskytu v skupine s donepezíliumchloridom v porovnaní s placebom.

V hromadných štúdiách Alzheimerovej choroby (n = 4146), a pri zlúčení týchto štúdií Alzheimerovej choroby s inými štúdiami demencie, vrátane štúdií vaskulárnej demencie (celkové n = 6888), miera mortality v skupinách s placebom číselne prevýšila výskyt mortality v skupinách užívajúcich donepezíliumchlorid.

Pomocné látky

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 ktorýkoľvek z jeho metabolitov neinhibujú metabolizmus teofylínu, warfarínu, cimetidínu alebo digoxínu u ľudí. Metabolizmus donepezíliumchloridu nie je ovplyvnený súbežným podávaním digoxínu alebo cimetidínu.

Štúdie *in vitro* preukázali, že izoenzýmy cytochrómu P450 3A4 a do malej miery aj 2D6 sa zúčastňujú metabolizmu donepezilu. Štúdie liekových interakcií vykonané *in vitro* ukazujú, že ketokonazol, inhibitor CYP 3A4, a chinidín, inhibitor CYP 2D6, inhibujú metabolizmus donepezilu. Preto tieto a iné inhibitory CYP 3A4, ako je itrakonazol a erytromycín, a inhibitory CYP 2D6, ako fluoxetín, môžu inhibovať metabolizmus donepezilu.

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

Induktory enzýmov, ako je rifampicín, fenytoín, karbamazepín a alkohol, môžu znižovať hladiny donepezilu.

Keďže rozsah inhibičného alebo indukčného pôsobenia nie je známy, takéto liekové kombinácie sa majú používať s opatrnosťou.

Donepezíliumchlorid má potenciál interferovať s liekmi, ktoré majú anticholinergnú aktivitu. Existuje aj možnosť synergickej aktivity pri súbežnej liečbe, ktorá zahŕňa lieky ako succinylcholí, iné neuromuskulárne blokátory alebo cholinergných agonistov alebo beta-blokátory, ktoré majú vplyv na 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, pimoqid, ziprazidón);
- určité antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín, levofloxacín, moxifloxacín).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití donepezíliumchloridu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénny účinok, ale preukázali prenatalnú a postnatálnu toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Donepezíliumchlorid má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Donepezíliumchlorid sa vylučuje do mlieka potkanov. Nie je známe, či sa donepezíliumchlorid vylučuje do ľudského mlieka a neexistujú žiadne štúdie u dojčiacich žien. Preto ženy užívajúce donepezíliumchlorid nesmú dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

Demencia môže narušiť schopnosť viesť vozidlá alebo znížiť schopnosť obsluhovať stroje. Donepezíliumchlorid môže navyše spôsobiť únavu, závraty a svalové kŕče, najmä na začiatku liečby alebo pri zvyšovaní dávky. Ošetrojúci lekár má pravidelne posudzovať schopnosť pacientov, ktorí užívajú donepezíliumchlorid, naďalej viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať zložité stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce účinky sú hnačka, svalové kŕče, únava, nauzea, vracanie a insomnie.

Nežiaduce účinky zaznamenané viac ako len v ojedinelom prípade sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je zoradená podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Infekcie a nákazy</i>		bežná nádcha				
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		anorexia				
<i>Psychické poruchy</i>		halucinácie* * agitácia** agresívne správanie** nezvyčajné sny a nočné mory**				zvýšené libido hypersexualita
<i>Poruchy nervového systému</i>		synkopa* závraty insomnia	záchvaty*	extrapyramídové príznaky	neuroleptický malígnny syndróm	pleurotonus (Pisa syndróm)
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>			bradykardia	sínatriálna blokáda atrioventrikulárna blokáda		polymorfná ventrikulárna tachykardia vrátane <i>torsade de pointes</i> predĺžený QT interval na elektrokar-

Triada orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
						diograme
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	hnačka nauzea	vracanie abdominálne ťažkosti	gastrointestinálne krvácanie žalúdočné a dvanástnikové vredy zvýšená sekrécia slín			
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>				dysfunkcia pečene, vrátane hepatitídy** *		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		vyrážka pruritus				
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		svalové kŕče			rabdomyolýza****	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		inkontinencia moču				
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	bolesti hlavy	únava bolesť				
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>			mierne zvýšenie koncentrácie svalovej kreatínkinázy v sére			
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>		nehody vrátane pádov				

* Pri vyšetrovaní pacientov z dôvodu synkopy alebo záchvatov je potrebné zvážiť možnosť srdcovej blokády alebo dlhej sínusovej pauzy (pozri časť 4.4).

** Zaznamenané prípady halucinácií, nezvyčajných snov, nočných mor a agresívneho správania ustúpili po znížení dávky alebo prerušení liečby.

*** V prípadoch neobjasnenej dysfunkcie pečene je potrebné zvážiť prerušenie liečby donepezíliumchloridom.

**** Nezávisle od neuroleptického malígného syndrómu a v tesnej časovej súvislosti so začatím liečby donepezíliom alebo pri zvýšení dávky bola hlásená rabdomyolýza.

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 letálna dávka donepezíliumchloridu po podaní jednorazovej perorálnej dávky je 45 mg/kg u myši a 32 mg/kg u potkanov, alebo približne 225-násobok a 160-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí 10 mg denne. U zvierat boli pozorované príznaky cholinergnej stimulácie

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/05212-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05738-Z1A

závislé od dávky a zahŕňali zníženú spontánnu pohyblivosť, polohu na bruchu, tackavú chôdzu, slzenie, klonické kŕče, oslabené dýchanie, slinenie, miózu, fascikuláciu a nižšiu teplotu povrchu tela.

Predávkovanie inhibítormi cholinesterázy môže vyústiť do cholinergnej krízy, ktorá je charakteristická ťažkou nauzeou, vracaním, slinením, potením, bradykardiou, hypotenziou, respiračným útlmom, kolapsom a kŕčmi. Môže dôjsť k zvýšeniu svalovej slabosti, čo môže mať za následok smrť, ak sú postihnuté dýchacie svaly.

Tak ako pri akomkoľvek predávkovaní, je potrebné vykonať všeobecné podporné opatrenia.

Pri predávkovaní donepezilom sa ako antidotum môžu použiť terciárne anticholinergiká, ako je atropín. Intravenózne atropíniumsulfát sa odporúča titrovať až do nástupu účinku: počiatočná dávka 1,0 až 2,0 mg podaná intravenózne s následnými dávkami na základe klinickej odpovede.

Pri iných cholinomimetikách sa zaznamenali atypické reakcie krvného tlaku a srdcovej frekvencie, ak sa podávali súbežne s kvartérnymi anticholinergikami ako glykopyrolát. Nie je známe, či donepezíliumchlorid a/alebo jeho metabolity je možné odstrániť dialýzou (hemodialýzou, peritoneálnou dialýzou alebo filtráciou krvi).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, liečivá proti demencii, ATC kód: N06DA02

Mechanizmus účinku

Donepezíliumchlorid je špecifický a reverzibilný inhibítor acetylcholinesterázy, dominantnej cholinesterázy v mozgu. Donepezíliumchlorid je *in vitro* viac ako 1000-krát silnejším inhibítorom tohto enzýmu ako butyrylcholinesterázy, enzýmu, ktorý sa vyskytuje najmä mimo centrálnej nervovej sústavy.

Alzheimerova demencia

U pacientov s Alzheimerovou demenciou, ktorí boli zaradení do klinických štúdií, spôsobilo podanie jednorazovej dennej dávky 5 mg alebo 10 mg donepezilu ustálenú inhibíciu aktivity acetylcholinesterázy (meranú v membránach erytrocytov) 63,6% pri dávke 5 mg a 77,3% pri dávke 10 mg, merané po užití dávky. Ukázalo sa, že inhibícia acetylcholinesterázy (AChE) v červených krvinkách donepezíliumchloridom koreluje so zmenami v ADAS-cog, citlivej škále, ktorá sleduje vybrané aspekty kognitívnych schopností.

Potenciál donepezíliumchloridu ovplyvniť priebeh základnej neuropatológie choroby nebol skúmaný. Preto nie je možné očakávať, že donepezil má akýkoľvek vplyv na progresiu choroby.

Účinnosť liečby Alzheimerovej demencie donepezilom bola skúmaná v štyroch placebom kontrolovaných štúdiách, a to v 2 štúdiách s trvaním 6 mesiacov a v 2 štúdiách s trvaním 1 rok.

V 6-mesačnej klinickej štúdií bola na záver liečby donepezilom vykonaná analýza, ktorá použila kombináciu troch kritérií účinnosti: ADAS-Cog (meranie výkonu kognitívnych schopností), hodnotiaci rozhovor lekára s ošetrovateľom o zmene stavu pacienta (the Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input - CIBIC) (hodnotenie celkovej funkcie) a podstupnica aktivít každodenného života v rámci škály klinickej stupnice demencie (the Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale) (hodnotenie schopností v spoločenskej oblasti, domácom prostredí, a v oblasti záľub a osobnej starostlivosti).

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

Odpoveď = Zlepšenie ADAS-Cog minimálne o 4 body.
Žiadne zhoršenie CIBIC.
Žiadne zhoršenie aktivít každodenného života v rámci škály klinickej stupnice demencie (ADL-CDRS).

Skupina	% odpoveď	
	Celkový počiatkový súbor pacientov (Intent to Treat) n = 365	Populácia, ktorú bolo možné zaradiť do hodnotenia n = 352
Placebo	10 %	10 %
Donepezil 5 mg	18 %*	18 %*
Donepezil 10 mg	21 %*	22 %**

* p < 0,05

** p < 0,01

Donepezíliumchlorid v závislosti od dávky viedol k štatisticky významnému zvýšeniu percenta pacientov, ktorí boli hodnotení ako jedinci reagujúci na liečbu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú približne 3 až 4 hodiny po perorálnom podaní. Plazmatické koncentrácie a plocha pod krivkou (AUC) sa zvyšujú úmerne k dávke. Terminálny polčas rozpadu je približne 70 hodín, takže podanie opakovaných jednorazových denných dávok vedie k postupnému priblíženiu sa k ustálenému (steady-state) stavu. Približný ustálený stav sa dosiahne v priebehu 3 týždňov po začatí liečby. Po dosiahnutí ustáleného stavu, plazmatické koncentrácie donepezíliumchloridu a príslušná farmakodynamická aktivita vykazujú počas dňa malú variabilitu.

Jedlo neovplyvnilo absorpciu donepezíliumchloridu.

Distribúcia

Donepezíliumchlorid je približne na 95 % viazaný na ľudské plazmatické bielkoviny. Väzba aktívneho metabolitu 6-O-desmetyldonepezilu na plazmatické bielkoviny nie je známa.

Distribúcia donepezíliumchloridu do rôznych tkanív tela nebola definitívne preskúmaná.

Avšak v štúdií hmotnostnej rovnováhy vykonanej na zdravých mužských dobrovoľníkoch zostalo po 240 hodinách po podaní jednorazovej 5 mg dávky ¹⁴C-značeného donepezíliumchloridu približne 28 % značenej látky nevyhlúčenej. Toto naznačuje, že donepezíliumchlorid a/alebo jeho metabolity môžu pretrvávajúť v tele viac ako 10 dní.

Biotransformácia/Eliminácia

Donepezíliumchlorid sa vylučuje nezmenený do moču a aj sa metabolizuje prostredníctvom systému cytochrómu P 450 na viaceré metabolity, z ktorých nie všetky boli identifikované.

Po podaní jednorazovej dávky 5 mg ¹⁴C-značeného donepezíliumchloridu bola rádioaktivita v plazme, vyjadrená ako percento podanej dávky, prítomná predovšetkým ako nezmenený donepezíliumchlorid (30 %), 6-O-desmetyldonepezil (11 % - jediný metabolit, ktorý vykazuje aktivitu podobnú donepezíliumchloridu), donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-desmetyldonepezil (7 %) a glukuronidový konjugát 5-O-desmetyldonepezilu (3 %).

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/05212-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05738-Z1A

Približne 57 % celkovej podanej rádioaktivity sa vylúčilo močom (17 % ako nezmenený donepezil), a 14,5 % sa vylúčilo stolicou, čo naznačuje, že biotransformácia a vylučovanie močom sú primárnymi cestami eliminácie. Neexistujú dôkazy naznačujúce enterohepatálnu recirkuláciu donepezíliumchloridu a/alebo ktoréhokoľvek z jeho metabolitov.

Plazmatické koncentrácie donepezilu sa znižujú s polčasom približne 70 hodín.

Pohlavie, rasa a fajčenie v anamnéze nemajú žiaden klinicky významný vplyv na plazmatické koncentrácie donepezíliumchloridu. Farmakokinetika donepezilu nebola formálne skúmaná u zdravých starších jedincov alebo u pacientov s Alzheimerovou alebo s vaskulárnou demenciou. Avšak stredné plazmatické hladiny u pacientov sa približne zhodovali s tými, ktoré boli zaznamenané u mladých zdravých dobrovoľníkov.

Pacienti s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene mali v ustálenom stave zvýšené koncentrácie donepezilu: strednú AUC o 48 % a strednú C_{max} o 39 % (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Rozsiahle testovanie na experimentálnych zvieratách preukázalo, že táto látka spôsobuje málo účinkov, odlišných od očakávaných farmakologických účinkov vyplývajúcich z jej aktivity ako cholinergného stimulátora (pozri časť 4.9). Donepezil nie je mutagénny v skúškach mutácií v bunkách baktérií a cicavcov. *In vitro* sa pozorovali niektoré klastogénne účinky pri koncentráciách zjavne toxických pre bunky a pri koncentráciách vyšších ako 3000-násobok plazmatických koncentrácií v ustálenom stave. Na mikronukleárnom modeli myši neboli *in vivo* pozorované žiadne klastogénne ani iné genotoxické účinky. V dlhodobých štúdiách karcinogenicity na potkanoch alebo na myšiach nebol preukázaný žiaden onkogénny potenciál.

Donepezíliumchlorid nemal účinok na fertilitu potkanov a nebol teratogénny u potkanov ani u králikov, ale mal mierny účinok na počet mŕtvo narodených mláďat a prežívanie mláďat krátko po narodení, ak bol podaný 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

manitol
koloidný oxid kremičitý, bezvodý
hydroxypropylcelulóza
draselná soľ acesulfámu
glycín
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
krospovidón (typ A)
mikrokryštalická celulóza
stearát horečnatý
žltý oxid železitý (E 172) – *len pre Donepezil Mylan 10 mg orodispergovateľné tablety*

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Donepezil Mylan 5 mg a 10 mg orodispergovateľné tablety:

OPA/Al/PVC-Al blistre s fóliou tvarovanou za studena v balení po 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 120 alebo 180 orodispergovateľných tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13, Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Donepezil Mylan 5 mg orodispergovateľné tablety: 06/0246/10-S
Donepezil Mylan 10 mg orodispergovateľné tablety: 06/0247/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. apríla 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. augusta 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023