

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Landex 5 mg filmom obalené tablety
Landex 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Landex 5 mg filmom obalené tablety

Každá 5 mg filmom obalená tableta obsahuje 5 mg donepezílium-chloridu (ako monohydrát), čo zodpovedá 4,56 mg donepezilu.

Landex 10 mg filmom obalené tablety

Každá 10 mg filmom obalená tableta obsahuje 10 mg donepezílium-chloridu (ako monohydrát), čo zodpovedá 9,12 mg donepezilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Landex 5 mg filmom obalené tablety

Biele alebo takmer biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety bez zápachu alebo takmer bez zápachu so štylizovaným znakom E 381 na jednej strane.

Landex 10 mg filmom obalené tablety

Biele alebo takmer biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety bez zápachu alebo takmer bez zápachu so štylizovaným znakom E 382 na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Landex je indikovaný na symptomatickú liečbu mierneho až stredne ťažkého stupňa Alzheimerovej demencie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí/starší pacienti

Liečba sa začína dávkou 5 mg raz denne. Dávku 5 mg/denne treba udržiavať minimálne počas jedného mesiaca, aby sa mohli zhodnotiť klinické odpovede na liečbu čo najskôr a aby sa dosiahli ustálené koncentrácie donepezilu. Následne po jednomesačnom klinickom vyhodnotení liečby pri dávkovaní 5 mg/denne možno zvýšiť dávku Landexu na 10 mg raz denne. Maximálna odporúčaná denná dávka je 10 mg. V klinických štúdiách sa neskúmali dávky vyššie ako 10 mg/denne.

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

Liečba sa musí začať a musí byť pod dohľadom lekára, ktorý je skúsený v diagnostikovaní a liečbe Alzheimerovej demencie. Diagnóza sa stanovuje podľa prijatých smerníc (napr. DSM IV, ICD 10). Liečba donepezilom sa smie začať iba ak je k dispozícii osoba, ktorá sa bude starať o pravidelné sledovanie užívania lieku pacientom. Pokým existuje terapeutický prospech pre pacienta, môže sa pokračovať v udržiavacej liečbe. Preto sa má klinický prospech donepezilu pravidelne prehodnocovať. Prerušenie liečby treba zvážiť, ak už nie sú prítomné dôkazy o liečebnom účinku. Individuálnu odpoveď na donepezil nemožno predvídať.

Po prerušení liečby je vidno postupné oslabenie pozitívnych účinkov Landexu. Po náhlom prerušení jeho užívania sa nepozoroval žiadny rebound fenomén.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.4)

U pacientov s poruchou funkcie obličiek možno použiť podobný dávkovací režim, nakoľko klírens donepezílium-chloridu nie je ovplyvnený týmto stavom.

Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2)

Vzhľadom k možnej zvýšenej expozícii pri miernej až stredne závažnej poruche funkcie pečene, sa má dávka zvyšovať na základe individuálnej tolerancie. Neexistujú žiadne údaje o použití u pacientov so závažnou poruchou pečene.

Pediatrická populácia

Landex sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich do veku 18 rokov.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Má sa užívať perorálne večer, tesne pred spaním.

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

4.3 Kontraindikácie

Landex je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na liečivo, deriváty piperidínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť donepezilu nebola zatiaľ stanovená u pacientov so závažnou Alzheimerovou demenciou, inými typmi demencie alebo inými typmi poškodenia pamäte (napr. kognitívne zhoršenie spôsobené vekom).

Anestézia

Landex má ako inhibítor cholinesterázy tendenciu zvyšovať svalovú relaxáciu sukcinylcholinového typu počas anestézie.

Vplyv na kardiovaskulárny systém

Z dôvodu svojho farmakologického účinku môžu mať inhibítory cholinesterázy vagotonické účinky na srdcovú frekvenciu (napr. bradykardia). Možnosť tohto účinku môže byť zvlášť dôležitá pre pacientov so „syndrómom chorého sínu“ alebo inými supraventrikulárnymi poruchami srdcového prevodu, ako sinoatriálny alebo atrioventrikulárny blok.

Boli zaznamenané prípady synkopy a záchvatov. Pri vyšetrovaní týchto pacientov treba zvážiť možnosť srdcovej blokády alebo dlhých sínusových páuz.

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 zlyháváním, nedávnym infarktom myokardu, bradyarytmiami) alebo poruchami elektrolytov (hypokaliémiou, hypomagneziémiou). Môže sa vyžadovať klinické sledovanie (EKG).

Vplyv na gastrointestinálny systém

Pacienti so zvýšeným rizikom tvorby vredov, napr. pacienti s anamnézou vredovej choroby alebo pacienti, ktorí súčasne užívajú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), majú byť monitorovaní kvôli príznakom. Klinické štúdie s donepezilom však nepreukázali žiadne zvýšenie výskytu peptického vredu ani gastrointestinálneho krvácania v porovnaní s placebom.

Vplyv na urogenitálny systém

Aj keď to nebolo pozorované v klinických štúdiách donepezilu, cholinomimetiká môžu spôsobiť obštrukciu odtoku z močového mechúra.

Vplyv na nervový systém

Predpokladá sa, že cholinomimetiká majú určitý potenciál spôsobovať generalizované kŕče. Avšak aktivita záchvatov môže byť tiež prejavom Alzheimerovej choroby.

Cholinomimetiká môžu mať potenciál exacerbovať alebo indukovať extrapyramídové symptómy.

Neuroleptický malígny syndróm (NMS): NMS, potenciálne život ohrozujúci stav charakterizovaný hypertermiou, svalovou rigiditou, nestabilitou vegetatívneho nervového systému, zmenami vedomia a zvýšenými hodnotami kreatínfosfokinázy v sére, bol pozorovaný veľmi zriedkavo v súvislosti s donepezilom, predovšetkým u pacientov, ktorí súbežne užívali antipsychotiká. Ďalšími príznakmi môžu byť myoglobínúria (rabdomyolýza) a akútne zlyhanie obličiek.

Ak sa u pacienta objavia prejavy a symptómy svedčiace o NMS, alebo sa objaví nevysvetliteľná vysoká horúčka bez ďalších klinických prejavov NMS, liečba sa má ukončiť.

Vplyv na pľúcny systém

Inhibítory cholinesterázy, kvôli ich cholinomimetickým účinkom, treba predpisovať opatrne pacientom s anamnézou astmy alebo obštrukčnej choroby pľúc.

Treba sa vyhnúť súčasnému podávaniu Landexu s inými inhibítormi acetylcholinesterázy, agonistami alebo antagonistami cholínerného systému.

Závažná porucha funkcie pečene

Nie sú žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene.

Úmrtnosť v klinických skúškach cievnej demencie

Boli uskutočnené tri 6-mesačné štúdie vykonané na jednotlivcoch, ktorí spĺňali kritériá NINDS-AIREN pre pravdepodobnú alebo možnú cievnu demenciu (VaD). Kritériá NINDS-AIREN umožňujú identifikovať pacientov, ktorých demencia je spôsobená iba cievnymi príčinami a vylúčiť pacientov s Alzheimerovou chorobou.

V prvej štúdii bola miera mortality 2/198 (1 %) pri 5 mg donepezílium-chloridu, 5/206 (2,4 %) pri 10 mg donepezílium-chloridu a 7/199 (3,5 %) pri placebe. V druhej štúdii bola miera mortality 4/208 (1,9 %) pri 5 mg donepezílium-chloridu, 3/215 (1,4 %) pri 10 mg donepezílium-chloridu a 1/193 (0,5 %) pri placebe. V tretej štúdii bola miera mortality 11/648 (1,7 %) pri 5 mg donepezílium-chloridu a 0/326 (0 %) pri placebe.

Miera mortality pre tieto tri VaD štúdie bola po ich skombinovaní v skupine donepezílium-chloridu (1,7 %) číselne vyššia ako v placebo skupine (1,1 %), avšak tento rozdiel nebol štatisticky významný. Zdá sa, že väčšina úmrtí u pacientov, ktorí užívali buď donepezílium-chlorid alebo placebo vzišla z rôznych cievnych príčin, čo sa dá očakávať pri tejto staršej populácii so základnou cievnu chorobou. Analýza všetkých závažných nefatálnych a fatálnych cievnych príhod nepreukázala rozdiel vo frekvencii výskytu v skupine užívajúcej donepezílium-chlorid v porovnaní s placebom.

V hromadných štúdiách Alzheimerovej choroby (n = 4 146) a keď boli tieto štúdie Alzheimerovej choroby spojené so štúdiami cievnej demencie (celkové n = 6 888), úmrtnosť v skupinách užívajúcich placebo číselne presiahla úmrtnosť v skupinách užívajúcich donepezílium-chlorid.

4.5 Liekové a iné interakcie

Donepezilium-chlorid a/alebo ktorýkoľvek z jeho metabolitov neinhibuje metabolizmus teofylínu, warfarínu, cimetidínu alebo digoxínu u ľudí. Metabolizmus donepezilu nie je ovplyvnený súbežným podávaním digoxínu alebo cimetidínu.

Štúdie *in vitro* preukázali, že izoenzýmy cytochrómu P450 3A4 a do malej miery 2D6 sa zúčastňujú metabolizmu donepezilu. Štúdie liekových interakcií vykonané *in vitro* ukazujú, že ketokonazol a chinidín, inhibítory CYP3A4, respektíve 2D6, inhibujú metabolizmus donepezilu. Preto tieto a iné inhibítory CYP3A4, ako itrakonazol a erytromycín, a inhibítory CYP2D6, ako fluoxetín môžu inhibovať metabolizmus donepezilu. V štúdií na zdravých dobrovoľníkoch ketokonazol zvýšil stredné koncentrácie donepezilu asi o 30 %.

Induktory enzýmov, ako rifampicín, fenytoín, karbamazepín a alkohol môžu znižovať hladiny donepezilu. Keďže rozsah inhibičného alebo indukčného účinku nie je známy, takéto kombinácie liekov treba používať s opatnosťou.

Donepezilium-chlorid má potenciál interferovať s liekmi s anticholínergickou aktivitou. Tiež existuje možnosť synergetickej aktivity pri súčasnej liečbe so sukcinylcholínom, inými nervovosvalovými blokátormi alebo cholínergickými agonistami alebo betablokátormi, ktoré majú účinky na srdcový vedenie.

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, pimozyd, ziprazidón),
- určité antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín, levofloxacín, moxifloxacín).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní donepezilu u gravidných žien.

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

Landex má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch (pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné).

Dojčenie

Donepezil sa vylučuje do mlieka u potkanov. Nie je známe, či sa donepezil vylučuje do ľudského mlieka a neexistujú štúdie s dojčiacimi matkami. Preto ženy užívajúce donepezil nemajú dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

Demencia môže narušiť schopnosť viesť vozidlá alebo znížiť schopnosť obsluhovať stroje. Donepezil môže navyše spôsobiť únavu, závraty a svalové kŕče, hlavne na začiatku liečby alebo pri zvyšovaní dávky.

Schopnosť pacientov naďalej viesť vozidlá alebo obsluhovať zložité stroje pri liečbe donepezilom musí pravidelne posudzovať ošetrojúci lekár.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšími nežiaducimi udalosťami sú hnačka, svalové kŕče, únavu, nauzea, vracanie a nespavosť.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie sú definované ako:

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 (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		bežná nádcha				
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia				
Psychické poruchy		halucinácie** agitovanosť** agresívne správanie** abnormálne sny a nočné mory**				zvýšené libido, hypersexualita
Poruchy nervového systému		synkopa* závraty nespavosť	epileptické záchvaty*	extrapyramídové príznaky	neuroleptický malígný syndróm	pleurotonus (Pisa syndróm)
Poruchy srdca a 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 nauzea	vracanie abdominálne poruchy	gastrointestinálne krvácanie vredy žalúdka a dvanástnika hypersalivácia			
Poruchy pečene a žlčových ciest				porucha funkcie pečene vrátane hepatitídy***		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka svrbenie				
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče			rabdomyolýza****	
Poruchy obličiek a močových ciest		inkontinencia moču				

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť hlavy	únava bolesť				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			mierne zvýšenie sérovej koncentrácie svalovej kreatínkinázy			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		úrazy vrátane pádov				

* Pri vyšetrowaní pacientov na synkopu alebo záchvaty treba zvážiť možnosť srdcového bloku alebo dlhé sínusové pauzy (pozri časť 4.4).

** Záznamy o halucináciách, agitácii a agresívnom správaní, abnormálnych snoch a nočných morách ustúpili po znížení dávky alebo vysadení liečby.

*** V prípade neobjasnenej dysfunkcie pečene treba zvážiť vysadenie Landexu.

**** Bolo hlásené, že rabdomyolýza sa vyskytuje nezávisle od neuroleptického malígneho syndrómu a krátko po začatí liečby donepezíliom alebo po zvýšení dávky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii 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 donepezílium-chloridu po podaní jednorazovej perorálnej dávky je u myši 45 a u potkanov 32 mg/kg, alebo približne 225- a 160- násobok maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí, ktorá je 10 mg denne. V závislosti od dávky boli na zvieratách pozorované znaky cholinergnej stimulácie zahrňujúce zníženie spontánnu pohyblivosť, polohu na bruchu, ťažkú chôdzu, slzenie, klonické záchvaty, oslabené dýchanie, slinenie, miózu, fascikulácie a zníženie teplotu povrchu tela.

Predávkovanie inhibítormi cholinesterázy môže vyústiť do cholinergnej krízy charakterizovanej ťažkou nauzeou, vracaním, slinením, potením, bradykardiou, hypotenziou, oslabeným dýchaním, kolapsom a záchvatmi kŕčov. Možná je aj zvýšená svalová slabosť, ktorá sa môže skončiť smrťou, ak sú postihnuté dýchacie svaly.

Ako v ktoromkoľvek prípade predávkovania treba zabezpečiť všeobecné podporné opatrenia. Ako antidotum pri predávkovaní Landexom možno použiť terciárne anticholinergiká ako atropín. Odporúča sa intravenózne atropínsulfát titrovaný do nástupu účinku: počiatočná dávka 1 mg až 2 mg podaná intravenózne s následnými dávkami podľa klinickej odpovede. Boli zaznamenané atypické odpovede pri krvnom tlaku a srdcovej frekvencii pri iných cholinomimetikách ak boli podané súbežne s kvartérnymi anticholinergikami ako glykopyrolát. Nie je známe, či sa donepezílium-chlorid a/alebo jeho metabolity dajú odstrániť dialýzou (hemodialýzou, peritoneálnou dialýzou, alebo filtráciou krvi).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká, liečivá proti demencii; anticholinesterázy;
ATC kód: N06DA02.

Mechanizmus účinku

Donepezílium-chlorid je špecifický a reverzibilný inhibítor acetylcholinesterázy, dominantnej cholinesterázy v mozgu. Donepezílium-chlorid je *in vitro* viac ako 1 000 krát silnejším inhibítorom tohto enzýmu ako butyrylcholinesterázy, enzýmu, ktorý sa vyskytuje najmä mimo centrálnej nervovej sústavy.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s Alzheimerovou demenciou, ktorí sa zúčastnili klinických skúšok, podávanie jednotlivých denných dávok donepezílium-chloridu 5 mg alebo 10 mg spôsobilo ustálenú inhibíciu aktivity acetylcholinesterázy (meranú v membránach erytrocytov) v rozsahu 63,6 % a 77,3 % v danom poradí, merané po užití dávky. Ukázalo sa, že inhibícia acetylcholinesterázy (AChE) donepezílium-chloridom v červených krvinkách bola v korelácii so zmenami v ADAS-cog, citlivej škále, ktorá skúma vybrané aspekty kognitívnych schopností. Nebol skúmaný potenciál donepezílium-chloridu ovplyvniť priebeh neuropatológie choroby. Preto nemožno uvažovať, že donepezílium-chlorid má nejaký vplyv na progresiu ochorenia.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť liečby donepezilom bola skúmaná v štyroch placebom kontrolovaných štúdiách, 2 štúdie trvali 6 mesiacov a 2 štúdie trvali 1 rok.

V 6-mesačnej klinickej štúdií bola na záver liečby donepezilom vykonaná analýza, ktorá použila kombináciu troch kritérií účinnosti: ADAS-Cog (meranie kognitívneho výkonu), hodnotenie rozhovoru lekára s ošetrovateľom o zmene stavu pacienta (Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input) (hodnotenie globálnej funkcie) a hodnotenie subškálou aktivít každodenného života podľa frekvenčnej stupnice klinickej demencie (Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale) (hodnotenie aktivít každodenného života, aktivita doma, záľuby a osobná starostlivosť).

Pacienti, ktorí splnili kritériá uvedené nižšie, boli považovaní za ľudí reagujúcich na liečbu. Odpoveď = Zlepšenie ADAS-Cog o minimálne 4 body, a žiadne zhoršenie CIBIC, a žiadne zhoršenie hodnotenia subškálou aktivít každodenného života podľa frekvenčnej stupnice klinickej demencie (Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale).

	% odpoveď	
	Celková liečená populácia n = 365	Hodnotiteľná populácia n = 352
Skupina placebo	10 %	10 %
Skupina 5 mg donepezílium-chloridu	18 %*	18 %*
Skupina 10 mg donepezílium-chloridu	21 %*	22 %**

* p < 0,05

** p < 0,01

Donepezílium-chlorid preukázal štatisticky významné, od dávky závislé zvýšenie percenta pacientov, ktorí boli hodnotení ako ľudia 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 rastú úmerne s veľkosťou dávky. Terminálny polčas rozpadu je približne 70 hodín. Podanie viacerých jednotlivých denných dávok vyústi do postupného priblíženia sa k ustálenému stavu. Približný ustálený stav sa dosahuje do 3 týždňov po začatí liečby. Po dosiahnutí ustáleného stavu vykazujú plazmatické koncentrácie donepezílium-chloridu a príslušná farmakodynamická aktivita počas dňa malú variabilitu. Jedlo neovplyvnilo absorpciu donepezílium-chloridu.

Distribúcia

Donepezílium-chlorid je približne na 95 % viazaný na ľudské plazmatické bielkoviny. Väzba aktívneho metabolitu 6-O-desmetyldonepezilu na plazmatické bielkoviny nie je známa. Distribúcia donepezílium-chloridu do rôznych telových tkanív nebola definitívne preskúmaná. U zdravých mužských dobrovoľníkov zostalo po 240 hodinách po podaní jednotlivej 5 mg dávky ¹⁴C-značeného donepezílium-chloridu približne 28 % značenej látky nevytlúčenej. Toto naznačuje, že donepezílium-chlorid a/alebo jeho metabolity môžu pretrvať v tele dlhšie ako 10 dní.

Biotransformácia

Donepezílium-chlorid sa vylučuje do moču nezmenený ako aj metabolizovaný systémom cytochrómu P450 na viacero metabolitov, z ktorých nie všetky boli identifikované. Následne po podaní jednotlivej dávky 5 mg ¹⁴C-značeného donepezílium-chloridu bola rádioaktivita v plazme, vyjadrená ako percento podanej dávky, prítomná primárne ako nezmenený donepezílium-chlorid (30 %), 6-O-desmetyl donepezil (11 % - jediný metabolit, ktorý vykazuje aktivitu podobnú donepezílium-chloridu), donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-desmetyl donepezil (7 %) a glukuronový konjugát 5-O-desmetyl donepezilu (3 %).

Eliminácia

Približne 57 % celkovej 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. Nie sú žiadne dôkazy naznačujúce enterohepatálnu recirkuláciu donepezílium-chloridu a/alebo ktoréhokoľvek z jeho metabolitov.

Plazmatické koncentrácie donepezilu sa znižujú s polčasom približne 70 hodín.

Pohlavie, rasa a anamnéza fajčenia nemajú klinicky významný vplyv na plazmatické koncentrácie donepezílium-chloridu. Farmakokinetika donepezilu sa formálne neštudovala u zdravých starších jedincov alebo u pacientov s Alzheimerovou demenciou alebo u pacientov s vaskulárnou demenciou. Avšak stredné plazmatické hladiny u pacientov sa približne zhodovali s tými, ktoré boli zaznamenané u mladých zdravých dobrovoľníkov.

Pacienti s ľahkým až stredne ťažkým poškodením pečene mali v ustálenom stave zvýšené koncentrácie donepezilu; priemernú hodnotu AUC o 48 % a priemernú hodnotu C_{max} o 39 % (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Rozsiahle testovania na pokusných zvieratách preukázali, že táto látka spôsobuje niekoľko iných účinkov, ako sú želané farmakologické účinky zodpovedajúce jeho pôsobeniu ako cholínergného stimulátora (pozri časť 4.9). Donepezil nie je mutagénny v testoch mutagenity na bakteriálnych a cicavčích bunkách. Boli pozorované niektoré klastogénne účinky *in vitro* pri koncentráciách zjavne toxických pre bunky a pri koncentráciách vyšších ako je 3000-násobok plazmatickej koncentrácie v ustálenom stave. V mikronukleárnom teste u myši neboli *in vivo* pozorované žiadne klastogénne alebo iné genotoxické účinky. Nebol zaznamenaný žiaden dôkaz o onkogénnom (karcinogénnom) potenciáli v štúdiách dlhodobej karcinogenity na potkanoch alebo myšiach.

Donepezílium-chlorid nemal vplyv na plodnosť potkanov a nebol teratogénny pre potkany alebo králiky, ale mierne ovplyvnil počet mŕtvonarodených mláďat a prežívanie mláďat krátko po narodení, ak bol podaný gravidným potkanom 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:

mikrokryštalická celulóza

nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza

stearát horečnatý

Obal tablety:

opadry Y-1-7000 biela: hypromelóza, oxid titaničitý (E171) a makrogol 400.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

28 alebo 56 filmom obalených tabliet zabalených v OPA/Alu/PVC//Al alebo v PVC/PVdC//Al blistroch a v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Landex 5 mg: 06/0285/09-S

Landex 10 mg: 06/0286/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. mája 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. júna 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022