Sp. zn. sukls21930/2025

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Donepezil Viatris 10 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 10 mg tableta obsahuje 10 mg donepezil-hydrochloridu (jako monohydrát), což odpovídá 9,12 mg donepezilu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

Donepezil Viatris 10 mg jsou žluté, kulaté, hladké tablety se zkosenými hranami, s vyraženým “DL 10“ na straně jedné a „M“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Donepezil Viatris je indikován k symptomatické léčbě mírné až středně těžké formy Alzheimerovy demence.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí/starší osoby

Léčba se zahajuje dávkou 5 mg/den (dávkování jednou denně).

Přípravek Donepezil Viatris o síle 5 mg není na trhu k dispozici. Pro toto dávkování jsou na trhu k dispozici jiné přípravky obsahující donepezil.

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 donepezil-hydrochloridu zvýšit na 10 mg/den (dávkování jednou denně). Maximální denní doporučená dávka je 10 mg. Dávky vyšší než 10 mg/den nebyly v klinických studiích hodnoceny.

Léčba by měla být započata 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). Léčba donepezil-hydrochloridem by měla být zahájena jen u těch nemocných, kteří mají možnost využít pečovatele, jenž bude pravidelně kontrolovat užití léku nemocným.

Udržovací léčba by měla trvat tak dlouho, dokud je zřejmý terapeutický přínos pro pacienta. Proto má být pravidelně hodnocen klinický prospěch donepezil-hydrochloridu.

V době, kdy již nelze pozorovat žádný terapeutický účinek léčby, je vhodné zvážit vysazení léku. Individuální odpověď nemocného na donepezil-hydrochlorid nelze předvídat.

Po přerušení léčby lze pozorovat postupné mizení příznivých účinků léčby donepezil-hydrochloridem.

Porucha funkce ledvin nebo jater
U pacientů s poškozením ledvin není nutno měnit dávkovací režim, protože poškození ledvin neovlivňuje clearance donepezil-hydrochloridu.

Vzhledem k možné zvýšené expozici u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2), je vhodné postupně zvyšovat dávku v závislosti na individuální toleranci pacienta. O léčbě pacientů se závažnou poruchou funkce jater nejsou žádné údaje.

Pediatrická populace
Nedoporučuje se podávat donepezil-hydrochlorid dětem a dospívajícím mladším než 18 let.

Způsob podání
Perorální podání.
Přípravek Donepezil Viatris se užívá perorálně, večer, těsně před spaním.

Tableta má být umístěna na jazyk, kde se nechá rozpadnout před polknutím s nebo bez vody, v závislosti na preferenci pacienta.

V případě poruch spánku včetně abnormálních snů, nočních můr nebo insomnie (viz bod 4.8) lze zvážit podávání přípravku Donepezil Viatris 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 donepezil-hydrochloridu u nemocných s těžkou demencí Alzheimerovy choroby, s jinými typy demencí nebo jinými typy zhoršení paměti (jako např. zhoršení kognitivních funkcí ve stáří) nebylo zkoumáno.

Anestézie
Donepezil-hydrochlorid, jakožto inhibitor cholinesterázy, pravděpodobně během anestézie prohlubuje svalovou relaxaci navozenou podáním sukcinylcholinu.

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 podobných nemocných je třeba zvážit i 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 sledovat symptomy u pacientů se zvýšeným rizikem tvorby vředů, např. osob s vředovou chorobou v anamnéze nebo osob, které současně užívají nesteroidní antirevmatika (NSAIDs). Ve srovnání s placebem však během klinických studií s donepezil-hydrochloridem nebylo prokázáno žádné zvýšení tvorby peptických vředů nebo případů gastrointestinálního krvácení.

Urogenitální
Cholinomimetika mohou způsobit obstrukci výtokové části močového měchýře, i když tento účinek nebyl při klinických studiích s donepezil-hydrochloridem 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): Výskyt NMS, potenciálně život ohrožujícího stavu, který je charakterizovaný hypertermií, svalovou rigiditou, vegetativní labilitou, poruchami vědomí a zvýšenými sérovými hladinami kreatinfosfokinázy, byl v souvislosti s donepezilem hlášen velmi vzácně, zvláště u pacientů, kteří byli současně léčeni antipsychotiky. K dalším příznakům může patřit myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní selhání ledvin. Pokud se u pacienta objeví příznaky, kde je podezření, že jsou spojené s 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-hydrochlorid by neměl být současně podáván 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
Tři klinické 6měsíční studie studovaly subjekty splňující NINDS-AIREN kritéria pro pravděpodobnou nebo možnou vaskulární demenci (VaD). NINDS-AIREN kritéria jsou nastavena tak, aby identifikovala pacienty, u nichž je demence působena výhradně vaskulárními faktory, a aby vyloučila pacienty s Alzheimerovou chorobou.
V první studii byla mortalita 2/198 (1,0%) u donepezil-hydrochloridu 5 mg, 5/206 (2,4%) u donepezil-hydrochloridu 10 mg a 7/199 (3,5%) u placeba. Ve druhé studii byla mortalita 4/208 (1,9%) u donepezil-hydrochloridu 5 mg, 3/215 (1,4%) u donepezil-hydrochloridu 10 mg a 1/193 (0,5%) u placeba. Ve třetí studii byl mortalita 11/648 (1,7%) u donepezil-hydrochloridu 5 mg a 0/326 (0,0%) u placeba. Kombinovaná mortalita ze tří VaD studií u donepezilové skupiny (1,7%) byla numericky vyšší než u placebové skupiny (1,1%), nicméně tento rozdíl nebyl statisticky významný.

Většina úmrtí u pacientů, kteří užívali buď donepezil-hydrochlorid nebo placebo, se zdála být způsobena různými vaskulárními příčinami, které můžeme očekávat ve skupině starších lidí s vaskulární chorobou. Analýza všech závažných fatálních a nefatálních vaskulárních příhod neprokázala rozdíl v četnosti výskytu ve skupině s donepezil-hydrochloridem v porovnání s placebem.

Ve spojených studiích Alzheimerovy choroby (n=4146), a pokud tyto studie Alzheimerovy choroby byly dále spojeny s jinými studiemi demence, včetně studií vaskulární demence (n=6888), mortalita v placebové skupině numericky převyšovala mortalitu ve skupinách s donepezil-hydrochloridem.

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Donepezil-hydrochlorid ani žádný z jeho metabolitů neinhibuje u lidí 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 izoenzym 3A4 cytochromu P 450 a do malé míry i izoenzym 2D6. Lékové interakční studie *in vitro* ukázaly, že ketokonazol a chinidin, inhibitory CYP3A4 a 2D6, inhibují metabolismus donepezilu. Proto tyto i jiné CYP3A4 inhibitory, jako např. itrakonazol nebo erythromycin, a také CYP2D6 inhibitory, jako je fluoxetin, mohou inhibovat metabolismus donepezilu.

Ve studii se zdravými dobrovolníky zvýšil ketokonazol průměrné koncentrace donepezilu hydrochloridu o 30 %.

Induktoři enzymů, jako je rifampicin, fenytoin, karbamazepin nebo alkohol mohou snížit hladiny donepezilu.

Protože rozsah inhibičního nebo indukčního účinku není znám, měly by být tyto lékové kombinace používány s opatrností.

Donepezil-hydrochlorid může interferovat s léky s anticholinergní aktivitou. Existuje také možnost současného synergního účinku při současné léčbě s léky typu sukcinylcholinu, jinými látkami blokujícími neuromuskulární přenos, cholinergními agonisty 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, pimozid, ziprasidon)
- Některá antibiotika (např. klarithromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin)

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití donepezil-hydrochloridu u těhotných žen.

Studie se zvířaty neprokázaly teratogenní účinek, ale prokázaly pre a postnatální toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Pokud to není zcela jasně nezbytné, nemá být donepezil-hydrochlorid v těhotenství užíván.

Kojení
Donepezil-hydrochlorid 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 ženy užívající donepezil-hydrochlorid nemají kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Donepezil-hydrochlorid má mírný nebo střední vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Demence může zhoršovat schopnost řídit motorová vozidla nebo ovlivňovat schopnost obsluhy strojů. Donepezil-hydrochlorid může navíc, především na začátku léčby nebo při zvýšení dávky, způsobovat únavu, závratě či svalové křeče. Ošetřující lékař musí u pacientů užívajících donepezil-hydrochlorid pravidelně vyhodnocovat schopnost řídit a obsluhovat složitá zařízení.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Nežádoucí účinky hlášené ve více než ojedinělých případech jsou vyjmenovány v tabulce níže a uvedeny podle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definované jako: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100, < 1/10), méně časté (≥ 1/1000, < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000, < 1/1000), velmi vzácné (< 1/10000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Vzácné**	**Velmi vzácné**	**Není známo**
Infekce a infestace		Nachlazení				
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie				
Psychiatrické poruchy		Halucinace**, agitovanost**, agresivní chování**, abnormální sny a noční můry **				Zvýšené libido Hypersexualita
Poruchy nervového systému		Synkopa*, závratě, nespavost	Záchvat*	Extrapyramidové symptomy	Neuroleptický maligní syndrom	Pleurototonus (Pisa syndrom)
Srdeční poruchy			Bradykardie	Sino-atriální blok, atrioventrikulární blok		Polymorfní komorová tachykardie včetně Torsade de pointes; prodloužení QT intervalu na elektrokar-diogramu
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea	Zvracení, břišní diskomfort	Gastrointestinální krvácení, žaludeční a duodenální vředy hypersekrece slin			
Poruchy jater a žlučových cest				Jaterní dysfunkce včetně		

				hepatitidy***		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, pruritus				
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalové křeče			rhabdomyolýza****	
Poruchy ledvin a močových cest		Močová inkontinence				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest hlavy	Únava, bolest				
Vyšetření			Mírné zvýšení koncentrace svalové kreatinkinázy v séru			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Úrazy včetně pádů				

*Při vyšetřování pacientů s podezřením na synkopu nebo záchvat je třeba vzít v úvahu srdeční blok nebo dlouhé sinusové pauzy (viz bod 4.4).
**U hlášených halucinací, abnormálních snů, nočních můr, agitovanosti a agresivního chování došlo k vymizení těchto příznaků po snížení dávky nebo ukončení léčby.
***V případě nevysvětlitelné jaterní dysfunkce je třeba zvážit vysazení donepezil-hydrochloridu.
**** Byly hlášeny případy, kdy se rhabdomyolýza projevila nezávisle na neuroleptickém maligním syndromu a v úzké časové souvislosti se zahájením léčby donepezilem nebo se zvýšením jeho dávky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Odhadnutá střední letální dávka donepezil-hydrochloridu po podání jedné perorální dávky je 45 mg/kg u myší a 32 mg/kg u potkanů, což je přibližně 225krát resp. 160krát více než maximální doporučená dávka u člověka 10 mg/den. U zvířat byly pozorovány známky cholinergní stimulace v závislosti na dávce. Patřily k nim redukce spontánních pohybů, poloha vleže na břiše, potácivá chůze, slzení, klonické záškuby, deprese dechu, slinění, mióza, fascikulace a snížená teplota povrchu těla.

Předávkování inhibitory cholinesterázy může vyústit až v cholinergní krizi, k jejímž charakteristickým projevům patří těžká nauzea, zvracení, slinění, pocení, bradykardie, hypotenze, dechová deprese, kolaps a křeče. Může se objevit postupující svalová slabost, která v případě postižení dýchacího svalstva může vést až k smrti.

Jako v každém případě předávkování je nutno přijmout obecná podpůrná opatření.

Při předávkování donepezil-hydrochloridem lze jako antidotum použít terciární anticholinergika jako je atropin. Lze doporučit intravenózní aplikaci atropin-sulfátu titrovanou podle účinku: počáteční dávka 1,0 až 2,0 mg i.v. s následnou úpravou dávky podle klinické odpovědi.

Atypická odpověď byla popsána u krevního tlaku a srdeční frekvence při podání jiných cholinomimetik současně s kvartérními anticholinergiky, jako např. glykopyrolát.

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 účinnějším inhibitorem tohoto enzymu než butyrylcholinesterázy, enzymu vyskytujícímu se hlavně mimo centrální nervový systém.

Alzheimerova demence

U pacientů s Alzheimerovou demencí, kteří se zúčastnili klinických studií, způsobilo podávání 5 mg nebo 10 mg donepezil-hydrochloridu jednou denně ustálenou inhibici aktivity acetylcholinesterázy (měřeno v membránách erytrocytů) o 63,6 % a 77,3 %; tyto hodnoty byly naměřeny po podání dávky. Bylo zjištěno, že inhibice acetylcholinesterázy (AChE) v červených krvinkách donepezil-hydrochloridem koreluje se změnami v ADAS-Cog, což je citlivá stupnice používaná k hodnocení poznávacích schopností.

Schopnost donepezil-hydrochloridu ovlivnit základní neuropatologické změny nebyla sledována. Nelze tedy říci, že by donepezil-hydrochlorid měl nějaký vliv na postup základní choroby.

Účinnost léčby donepezil-hydrochloridem byla sledována ve 4 placebem kontrolovaných studiích - 2 šestiměsíčních a 2 ročních.

V rámci 6měsíční klinické studie byla hodnocena účinnost léčby donepezil-hydrochloridem za použití 3 kriterií účinnosti: ADAS-Cog (měřítko kognitivních funkcí), Měřítko celkové funkce – CIBIC+ (the Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input) a Vyhodnocení denních aktivit – ADL-CDR (the Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale – měřítko posuzující společenské vztahy, domov, koníčky a péči o sebe sama).

Nemocní, kteří splnili níže uvedená kritéria, byli posuzováni jako pacienti reagující na léčbu.

Odpověď na léčbu =
- zlepšení ADAS-Cog nejméně o 4 body
- žádné zhoršení v globálních funkcích "CIBIC+"
- žádné zhoršení v denních aktivitách "ADL-CDR"

	% schopnosti reagovat	
	Nemocní celkem	Počet vyhodnotitelných nemocných
	n = 365	n = 352
Skupina placeba	10 %	10 %
Skupina léčená donepezilem 5 mg	18 %*	18 %*
Skupina léčená donepezilem 10 mg	21 %*	22 %**

* p<0,05, ** p<0,01

Donepezil-hydrochlorid způsobil statisticky významné, na dávce závislé zvýšení procenta nemocných, 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. Biologický poločas je přibližně 70 hodin, takže podání několika denních dávek má za následek postupné dosažení rovnovážného stavu. Přibližný rovnovážný stav plazmatické koncentrace je dosažen do 3 týdnů od zahájení terapie. Jakmile se dosáhne rovnovážného stavu, vykazují plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu a s tím související farmakodynamická aktivita v průběhu dne malou variabilitu.

Jídlo nemělo žádný vliv na vstřebávání donepezil-hydrochloridu.

Distribuce
Přibližně 95% donepezil-hydrochloridu se u člověka váže na plazmatické bílkoviny. Vazba aktivního metabolitu 6-O-desmethyldonepezilu na plazmatické bílkoviny není známa.

Distribuce donepezil-hydrochloridu do různých tkání těla nebyla dosud podrobně studována.

Přesto při bilanční studii, která byla provedena u zdravých dobrovolníků (mužů) nebylo 240 hodin po aplikaci jednorázové dávky 5 mg ^{14}C značeného donepezil-hydrochloridu, zachyceno přibližně 28% radiofarmaka. To znamená, že donepezil-hydrochlorid anebo jeho metabolity mohou zůstávat v organismu déle než 10 dní.

Biotransformace/Eliminace
Donepezil-hydrochlorid je vylučován močí v nezměněném stavu a metabolizován systémem cytochromu P450 na různé metabolity, z nichž ne všechny byly dosud identifikovány.

Po podání jedné dávky 5 mg donepezil-hydrochloridu značeného ^{14}C byla plazmatická radioaktivita, vyjádřená jako procento podané dávky, přítomna hlavně ve formě nezměněného donepezil-hydrochloridu (30%), 6-O-desmethyl donepezilu (11% - jediný metabolit vykazující aktivitu podobnou účinku donepezil-hydrochloridu), donepezil-cis-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 důkazy naznačující enterohepatální recirkulaci donepezil-hydrochloridu anebo kteréhokoli z jeho metabolitů.

Plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu klesají s poločasem přibližně 70 hodin.

Pohlaví, rasa a kouření v anamnéze neměly na plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu žádný klinicky významný vliv. Farmakokinetika donepezilu nebyla formálně studována u zdravých starších jedinců nebo pacientů postižených Alzheimerovou nebo vaskulární demencí. Přesto jsou střední plazmatické hladiny u těchto nemocných téměř shodné s plazmatickými hladinami mladých zdravých dobrovolníků.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Rozsáhlé zkoušení u pokusných zvířat prokázalo, že tato látka má jen několik jiných účinků než předpokládané farmakologické účinky plynoucí ze skutečnosti, že se jedná o cholinergní stimulátor (viz bod 4.9). Donepezil nepůsobil mutagenně v testech prováděných na bakteriálních nebo savčích buňkách. Určité klastogenní účinky byly pozorovány *in vitro* při koncentracích evidentně toxických pro buňky a převyšujících více než 3000násobek plazmatické koncentrace v rovnovážném stavu. *In vivo* nebyly pozorovány žádné klastogenní nebo genotoxické účinky na myším mikronukleárním modelu. V dlouhodobých studiích karcinogenity u potkanů nebo myší nebylo prokázáno onkogenní působení.

Donepezil-hydrochlorid neměl žádný vliv na plodnost u potkanů a nebyl teratogenní u potkanů ani králíků, ale měl slabý vliv na počet mrtvě narozených plodů a přežití mláďat, pokud byl podáván březím potkanům v dávce 50krát vyšší, než je lidská dávka (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Hyprolosa
Draselná sůl acesulfamu
Glycin
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Krospovidon (typ A)
Mikrokrystalická celulosa
Magnesium-stearát
Žlutý oxid železitý (E172)

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

Fólie formovaná za studena OPA / Al / PVC / Al blistry v balení po 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 120 nebo180 tabletách dispergovatelných v ústech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 30. 6. 2025
Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

Od 1. 7. 2025
Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Donepezil Viatris 10 mg: 06/373/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 5. 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 30. 3. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 2. 2025