

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ARICEPT 5 mg
ARICEPT 10 mg
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje donepezili hydrochloridum 5 mg, resp. 10 mg, což odpovídá 4,56 resp. 9,12 mg donepezilu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

5 mg: bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety, na jedné straně vyraženo č. 5, na druhé nápis ARICEPT

10 mg: žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety, na jedné straně vyraženo č. 10, na druhé nápis ARICEPT

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ARICEPT je indikován k symptomatické léčbě mírné až středně těžké formy Alzheimerovy choroby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí/Starší osoby:

Léčba se zahajuje dávkou 5 mg/den (dávkování 1x denně). Přípravek ARICEPT se užívá perorálně, večer, těsně před spaním. Dávku 5 mg/den je nutno zachovat minimálně po dobu jednoho měsíce, aby bylo možno zhodnotit časnou klinickou odpověď na léčbu, a aby koncentrace donepezil-hydrochloridu dosáhly ustáleného stavu. Po klinickém zhodnocení účinku léčby dávkou 5 mg/den za období prvního měsíce lze dávku přípravku ARICEPT zvýšit na 10 mg/den (dávkování 1x). 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 by měla být zahájena jen u těch nemocných, kteří mají možnost využít pečovatele (např. rodinného příslušníka), jenž může pravidelně kontrolovat užití léku nemocným. Udržovací léčba by měla trvat tak dlouho, dokud je zřejmý terapeutický účinek. Proto by terapeutický účinek donepezilu měl být pravidelně hodnocen. V době, kdy již nelze pozorovat žádný pozitivní účinek léčby, je vhodné zvážit vysazení léku. Individuální odpověď nemocného na donepezil nelze předvídat.

Po přerušení léčby lze pozorovat postupné mizení příznivých účinků léčby přípravkem ARICEPT.

Poruchy funkce ledvin a jater:

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno měnit dávkovací režim, protože tyto poruchy nemají na clearance donepezil-hydrochloridu vliv.

Vzhledem k možné zvýšené expozici u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jater (viz bod 5.2), je vhodné postupně zvyšovat dávku v závislosti na individuální toleranci pacienta. O léčbě pacientů se závažným poškozením jater nejsou žádné údaje.

Děti:

Podávání přípravku ARICEPT dětem se nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

Přípravek ARICEPT je kontraindikován u pacientů se známou přecitlivělostí na donepezil-hydrochlorid, deriváty piperidinu nebo jakékoli jiné pomocné látky obsažené v přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití přípravku ARICEPT u nemocných se závažnou Alzheimerovou demencí, s jinými typy demencí nebo jinými typy zhoršení paměti (jako např. zhoršení kognitivních funkcí ve stáří) nebylo zkoumáno.

Anestézie: Přípravek ARICEPT, jakožto inhibitor cholinesterázy, může během anestézie prohloubit svalovou relaxaci navozenou podáním succinylcholinu.

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 .

Gastrointestinální potíže: Je nutno pozorně sledovat pacienty se zvýšeným rizikem tvorby vředů, např. osoby s vředovou chorobou v anamnéze nebo osoby, které se v současnosti léčí nesteroidními antirevmatiky, aby se včas zjistily případné příznaky. Ve srovnání s placebem však během klinických studií s přípravkem ARICEPT 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 přípravkem ARICEPT 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.

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

Přípravek ARICEPT by se neměl současně podávat s jinými inhibitory acetylcholinesterázy, popř. s agonisty nebo antagonisty cholinergního systému.

Závažné poškození jater: O léčbě pacientů se závažným poškozením jater nejsou žádné údaje.

Mortalita v klinických studiích vaskulární demence

Proběhly 3 šestiměsíční klinické studie s pacienty splňujícími kritéria NINDS-AIREN pro předpokládanou nebo možnou vaskulární demenci (VaD). NINDS-AIREN kritéria byla sestavena pro umožnění identifikace pacientů, jejichž demence se jeví jako výlučně vaskulárního původu, a pro vyloučení pacientů s Alzheimerovou chorobou. V první studii byla mortalita 2/198 (1%) ve skupině s donepezil-hydrochloridem 5 mg, 5/206 (2,4%) ve skupině s donepezil-hydrochloridem 10 mg a 7/199 (3,5%) na placebo. Ve druhé studii byla mortalita 4/208 (1,9%) ve skupině s donepezil-hydrochloridem 5 mg, 3/215 (1,4%) ve skupině s donepezil-hydrochloridem 10 mg a 1/193 (0,5%) na placebo. Ve třetí studii byla mortalita 11/648 (1,7%) ve skupině s donepezil-hydrochloridem 5 mg a 0/326 (0%) na placebo. Míra úmrtnosti těchto 3 studií vaskulární demence byla v kombinované donepezil-hydrochlorid skupině numericky vyšší (1,7%) než ve skupině s placebem (1,1%), tento rozdíl ovšem není statisticky významný. Většina úmrtí u pacientů užívajících buď donepezil-hydrochlorid nebo placebo byla zřejmě v důsledku nejruznějších vaskulárních příčin, které lze u této starší populace pacientů s onemocněním vaskulární demence očekávat. Analýza všech závažných nefatálních i fatálních vaskulárních příhod neprokázala rozdíl ve výskytu ve skupině s donepezil-hydrochloridem nebo placebem.

V souhrnu studií Alzheimerovy choroby (n=4146) a v souhrnu studií Alzheimerovy choroby a dalších studií demence, včetně studií vaskulární demence (n=6888), překonala numericky míra úmrtnosti ve skupině s placebem míru úmrtnosti ve skupině s donepezil-hydrochloridem.

Přípravek ARICEPT obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Donepezil-hydrochlorid ani žádný z jeho metabolitů neinhibuje u lidí metabolismus warfarinu, teofylinu, cimetidinu nebo digoxinu. Stejně tak metabolismus donepezilu není ovlivněn současným podáním digoxinu nebo cimetidinu. Ve studiích in vitro bylo prokázáno, že na metabolismu donepezilu se účastní cytochrom P 450- izoenzym 3A4 a do malé míry i 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. itraconazol nebo erythromycin, a také CYP2D6 inhibitory, jako je fluoxetin, mohou inhibovat metabolismus donepezilu. Ve studii se zdravými dobrovolníky zvýšil ketokonazol střední koncentraci donepezilu o 30%. Enzymoví induktoři, 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 má schopnost 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.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití donepezilu v těhotenství. Studie se zvířaty neprokázaly teratogenní účinek, ale prokázaly peri- a postnatální toxicitu (viz bod 5.3 Předklinické údaje). Potenciální riziko pro člověka není známo. Pokud to není nezbytné, neměl by být přípravek ARICEPT v těhotenství užíván.

Kojení:

Donepezil se vylučuje do mléka potkanů. Není známo, zda se donepezil-hydrochlorid vylučuje do mateřského mléka a nebyly ani provedeny žádné studie u kojících žen. Proto by ženy užívající donepezil neměly kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Donepezil má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

Nežádoucí účinky hlášené ve více případech jsou vyjmenovány v tabulce, jsou tříděné podle orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definované jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); velmi vzácné ($< 1/10,000$) a neznámé (není možné z dostupných dat určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a zamoření		Nachlazení		
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie		
Psychiatrické poruchy		Halucinace**, agitace**, agresivní chování**, neobvyklé sny a noční můry**		
Poruchy nervového systému		Synkopa*, závratě, nespavost	Záchvaty*	Extrapyramidové symptomy
Srdeční poruchy			Bradykardie	Sino-atriální blok, atrioventrikulární blok
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea	Zvracení, břišní dyskomfort	Gastrointestinální krvácení, žaludeční a duodenální vředy	
Poruchy jater a žlučových cest				Jaterní dysfunkce včetně hepatitidy***
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka, pruritus		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Svalové křeče		
Poruchy ledvin a močových cest		Močová inkontinence		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest hlavy	Únava, bolest		
Vícenásobná vyšetření			Mírné zvýšení koncentrace svalové	

			kreatinkinázy v séru	
Poranění a otravy		Úraz		

*Při vyšetřování pacientů s podezřením na synkopu nebo záchvat je třeba vzít v úvahu srdeční blok nebo dlouhé sinusové pauzy (viz bod 4.4).

**Po hlášení halucinací, neobvyklých snů, nočních můr, agitací a agresivního chování bylo přistoupeno k snížení dávky nebo byla léčba ukončena.

***V případě nevysvětlitelné jaterní dysfunkce je třeba zvážit vysazení přípravku ARICEPT.

4.9 Předávkování

Odhadnutá střední letální dávka donepezil-hydrochloridu po podání jedné perorální dávky je 45 mg/kg u myši a 32 mg/kg u potkanů, což je přibližně 225krát resp. 160krát více než maximální doporučená dávka 10 mg/den u člověka. U zvířat byly pozorovány známky cholinergní stimulace v závislosti na dávce. Patřily k nim redukce spontánních pohybů, poloha vleže na břicho, 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 zvýšená svalová slabost, která v případě postižení dýchacího svalstva může vést až k smrti.

Jako v každém případě předávkování je nutno přijmout obecná podpurná opatření. Při předávkování přípravkem ARICEPT lze jako antidotum použít terciární anticholinergika jako je atropin. Lze doporučit intravenózní aplikaci atropin-sulfátu titrovanou podle účinku: počáteční dávka 1,0 až 2,0 mg i.v. s následnou úpravou dávky podle klinické odpovědi. Při podávání jiných cholinomimetik současně s kvarténními anticholinergiky, jako např. glykopyrolátem, byly popsány atypické reakce krevního tlaku a srdeční frekvence. Není známo, zda lze donepezil-hydrochlorid a/nebo jeho metabolity odstranit dialýzou (hemodialýzou, peritoneální dialýzou nebo hemofiltrací).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva proti demenci, anticholinesterázy, ATC kód N06DA02

Donepezil-hydrochlorid je specifický a reverzibilní inhibitor acetylcholinesterázy, převládající cholinesterázy v mozku. Donepezil-hydrochlorid je více než tisíckrát účinnějším inhibitorem tohoto enzymu než butyrylcholinesterázy, enzymu vyskytujícímu se hlavně mimo centrální nervový systém.

Alzheimerova choroba

U pacientů s Alzheimerovou chorobou, kteří se zúčastnili klinických studií, způsobilo podávání dávek 5 mg nebo 10 mg přípravku ARICEPT 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 paměti. Schopnost donepezil-hydrochloridu ovlivnit základní neuropatologické změny nebyla sledována. Nelze tedy říci, že by přípravek ARICEPT měl nějaký vliv na postup základní choroby.

Účinnost léčby Alzheimerovy choroby přípravkem ARICEPT byla sledována ve 4 studiích konrolovaných placebem - 2 šestiměsíčních a 2 ročních.

Po ukončení 6-měsíční klinické studie byla zhodnocena účinnost léčby přípravkem ARICEPT za použití 3 kritérií: ADAS-cog (měřítko kognitivních funkcí), Měřítka globálních funkcí - CIBIC (the Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input) a Vyhodnocení denních aktivit - ADLSCD (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 respondéři.

- Schopnost reagovat =
- zlepšení ADAS-cog nejméně o 4 body
 - žádné zhoršení v globálních funkcích "CIBIC+"
 - žádné zhoršení v denních aktivitách „ADLSCD“

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

*p<0.05

**p<0.01

Přípravek ARICEPT 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 ustáleného stavu. Přibližný ustálený stav plazmatické koncentrace je dosažen do 3 týdnů od zahájení terapie. Jakmile se dosáhne ustáleného stavu, vykazují plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu a s tím související farmakodynamická aktivita v průběhu dne malou variabilitu.

Jídlo nemělo na vstřebávání donepezil-hydrochloridu žádný vliv.

Distribuce: Přibližně 95% donepezil-hydrochloridu se u člověka váže na plazmatické bílkoviny. Vazba aktivního metabolitu 6-0-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 ¹⁴C značeného donepezil-hydrochloridu, zachyceno přibližně 28% radiofarmaka. To znamená, že donepezil-hydrochlorid anebo jeho metabolity mohou zůstat v organismu déle než 10 dní.

Metabolismus/vylučování: Donepezil-hydrochlorid je vylučován močí v nezměněném stavu a biotransformován systémem cytochromu P450 na různé metabolity, z nichž ne všechny byly dosud identifikovány. Po podání jedné dávky 5 mg donepezil-hydrochloridu značeného ¹⁴C byla plazmatická radioaktivita, vyjádřená jako procento podané dávky, přítomna hlavně ve formě nezměněného donepezil-hydrochloridu (30%), 6-0-desmethyl donepezilu (11% - jediný metabolit vykazující aktivitu podobnou účinku donepezil-hydrochloridu), donepezil-cis-N-oxidu (9%), 5-0-desmethyl-donepezilu (7%) a

glukuronidového konjugátu 5-0-desmethyl donepezilu (3%). Přibližně 57% celkové podané radioaktivity bylo zjištěno v moči (17% jako nezměněný donepezil) a 14,5% ve stolici, což naznačuje, že hlavními cestami vylučování jsou biotransformace a vylučování močí. Nejsou k dispozici žádné průkazy naznačující enterohepatální recirkulaci donepezil-hydrochloridu anebo kteréhokoli z jeho metabolitů.

Plazmatické koncentrace donepezilu klesají s poločasem přibližně 70 hodin.

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

U pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jater byly zjištěny vyšší ustálené plazmatické koncentrace donepezilu; průměrná AUC o 48% a průměrný 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 nemá prakticky žádné jiné účinky než předpokládané farmakologické účinky plynoucí ze skutečnosti, že se jedná o cholinergní stimulátor (viz bod 4.9).

Donepezil nepůsobil mutageně v roztocích bakteriálních nebo savčích buněk. Určité klastogenní účinky byly pozorovány in vitro při koncentracích evidentně toxických pro buňky a převyšujících více než 3 000násobek plazmatické koncentrace v ustáleném stavu. In vivo nebyly pozorovány žádné klastogenní nebo genotoxické účinky na mikronukleus myši. V dlouhodobých studiích karcinogenity u potkanů nebo myši nebylo prokázáno onkogenní působení.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam všech pomocných látek

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, mikrokrystalická celulóza, hyprolóza, magnesium-stearát.

Potah tablet: hydroxypropylmethylcelulóza, mastek, makrogol 8000, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý (jen potahovaná tableta 10 mg) a čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/Al blistr, krabička.

Tablety 5 mg: 28 potahovaných tablet.

Tablety 10 mg: 28, 60, 98 a 120 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer spol. s r.o.

Praha

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

5 mg: 06/121/98-C

10 mg: 06/122/98-C

9. DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

8.7.1998/20.8.2008

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

2.11.2011