

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kognezil 5 mg potahované tablety  
Kognezil 10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje donepezili hydrochloridum 5 mg, což odpovídá donepezilum 4,56 mg. Pomocná látka se známým účinkem: 103,3 mg laktosy/potahovaná tableta.

Jedna potahovaná tableta obsahuje donepezili hydrochloridum 10 mg, což odpovídá donepezilum 9,12 mg. Pomocná látka se známým účinkem: 206,62 mg laktosy/potahovaná tableta.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Tablety přípravku Kognezil 5 mg jsou bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 6,7 mm, na jedné straně vyraženo „5“, na druhé straně hladké.

Tablety přípravku Kognezil 10 mg jsou žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 8,8 mm, na jedné straně vyraženo „10“, na druhé straně s půlicí rýhou. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Tablety přípravku Kognezil jsou určeny k symptomatické léčbě mírné až středně těžké formy Alzheimerovy demence.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí/Starší pacienti*

Léčba se zahajuje dávkou 5 mg/den (dávkování 1x denně). 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 donepezilu zvýšit na 10 mg/den (dávkování 1x denně). Maximální doporučená denní 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 donepezilem by měla být zahájena jen u těch nemocných, kteří mají možnost využít pečovatele, jenž může pravidelně kontrolovat užití léku nemocným. Udržovací léčba by měla trvat tak dlouho, dokud je zřejmý terapeutický účinek pro pacienta. Proto by terapeutický účinek donepezilu měl být

pravidelně přehodnocován. 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 donepezilu.

#### *Poruchy funkce ledvin a jater*

U pacientů s poruchou funkce ledvin může být použit stejný dávkovací režim, protože tyto poruchy nemají na clearance donepezil-hydrochloridu vliv.

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

#### *Pediatrická populace*

Podávání donepezilu dětem a dospívajícím do 18 let se nedoporučuje.

#### Způsob podání

Přípravek Kognezil se podává perorálně večer, těsně před spaním.

V případě poruch spánku včetně abnormálních snů, nočních můr nebo insomnie (viz bod 4.8) lze zvážit podávání přípravku Kognezil ráno.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na donepezil-hydrochlorid, deriváty piperidinu nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

#### Anestezie

Donepezil, jakožto inhibitor cholinesterázy, může během anestezie prohloubit 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 záchvatů 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. nekompensovaným srdečním selháním, nedávným infarktem myokardu, bradyarytmiemi) nebo s poruchami elektrolytů (hypokalemií, hypomagnezemií). Může být vyžadováno klinické monitorování (EKG).

#### 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 (NSAIDs), aby se včas zjistily případné příznaky. Ve srovnání s placebem však během klinických studií s donepezilem 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 donepezilem 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)

NMS je potenciálně život ohrožující stav, který je charakterizovaný hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní instabilitou, poruchami vědomí a zvýšenou hladinou kreatinfosfokinázy v séru; mezi další příznaky mohou patřit myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní renální selhání.

NMS byl velmi vzácně hlášen v souvislosti s užíváním donepezilu, zejména u pacientů současně užívajících antipsychotika.

Pokud se u pacienta objeví příznaky NMS, nebo pokud se objeví nevysvětlitelná horečka bez dalších příznaků NMS, léčba by měla být přerušena.

### Plicní onemocnění

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

Donepezil by se neměl současně podávat s jinými inhibitory acetylcholinesterázy, 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

Proběhly 3 šestměsíční 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 skupině s donepezil-hydrochloridem 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 nastala zřejmě v důsledku nejruznějších vaskulárních příčin, které lze u této starší populace pacientů se základním vaskulárním onemocněním 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.

### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

## **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. Metabolismus donepezil-hydrochloridu není ovlivněn současným podáním digoxinu nebo cimetidinu. Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že na metabolismu donepezilu se účastní izoenzym cytochromu P 450 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 inhibitory CYP3A4, jako např. itrakonazol nebo erythromycin, a také inhibitory CYP2D6, 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 synergického 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 donepezilu v těhotenství. 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 nezbytné, neměl by být donepezil 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.

##### Fertilita

Donepezil neovlivnil plodnost u potkanů.

#### 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, svalové křeče, únava, nauzea, zvracení a nespavost.

Nežádoucí účinky hlášené častěji, než v jednotlivých případech jsou zmíněné níže, tříděné podle orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definované jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) 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 <sup>a</sup> , agitovanost <sup>a</sup> , agresivní chování <sup>a</sup> ,				zvýšené libido, hypersexualita

		abnormální sny a noční můry <sup>a</sup> ,				
Poruchy nervového systému		synkopa <sup>b</sup> , závratě, nespavost	záchvaty <sup>b</sup>	extrapyramidové symptomy	neuroleptický maligní syndrom	pleurotonus (Pisa syndrom)
Srdeční poruchy			bradykardie	sino-atriální blok, atrio-ventrikulární blok		polymorfni komorová tachykardie, včetně torsade de pointes; prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu
Gastrointestinální poruchy	průjem, nauzea	zvracení, břišní porucha	gastrointestinální krvácení, žaludeční a duodenální vředy, hyper sekrece slin			
Poruchy jater a žlučových cest				jaterní dysfunkce včetně hepatitidy <sup>c</sup>		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka, pruritus				
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		svalové křeče			rhabdomyolýza <sup>d</sup>	
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				

<sup>a</sup>Hlášené příznaky jako halucinace, abnormální sny, noční můry, agitovanost a agresivní chování ustoupily, když bylo přistoupeno ke snížení dávky nebo byla léčba ukončena.

<sup>b</sup>Při vyšetřování pacientů s podezřením na synkopy nebo záchvat je třeba vzít v úvahu možnost srdečního bloku nebo dlouhé sinusové pauzy (viz bod 4.4).

<sup>c</sup> V případě nevysvětlitelné jaterní dysfunkce je třeba zvážit vysazení donepezilu.

<sup>d</sup> 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: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](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 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 a zahrnovaly redukci spontánních pohybů, polohu vleže na břicho, potácivou chůzi, slzení, klonické křeče, respirační útlum, slinění, miózu, fascikulaci a sníženou teplotu povrchu těla.

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

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

#### 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 dávek 5 mg nebo 10 mg donepezilu jednou denně ustálenou inhibici aktivity acetylcholinesterázy (měřeno na 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 vybraných aspektů kognitivních funkcí. Schopnost donepezil-hydrochloridu ovlivnit základní neuropatologické změny nebyla sledována. Nelze tedy říci, že by donepezil měl nějaký vliv na postup základní choroby.

Účinnost léčby Alzheimerovy choroby donepezilem byla sledována ve 4 studiích kontrolovaných placebem - 2 šestiměsíčních a 2 jednoročních.

Po ukončení 6měsíční klinické studie byla zhodnocena účinnost léčby donepezilem za použití 3 kritérií: ADAS-Cog (měřítko kognitivních funkcí), měřítko globálních funkcí - CIBIC Plus (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 respondéři.

- Odpověď na léčbu =
- zlepšení ADAS-Cog nejméně o 4 body
  - žádné zhoršení globálních funkcí na měřítku CIBIC Plus
  - žádné zhoršení denních aktivit na měřítku ADL-CDR (Clinical Dementia Rating scale)

	% respondérů	
	Populace určená k léčbě n = 365	Počet vyhodnotitelných nemocných n = 352
Skupina s placebem	10 %	10 %
Skupina léčená donepezil-hydrochloridem 5 mg	18 %*	18 %*
Skupina léčená donepezil-hydrochloridem 10 mg	21 %*	22 %**

\*p<0.05

\*\*p<0.01

Donepezil 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-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 <sup>14</sup>C značeného donepezil-hydrochloridu zachyceno přibližně 28 % radiofarmaka. To znamená, že donepezil-hydrochlorid a/nebo jeho metabolity mohou zůstat v organismu déle než 10 dní.

### Biotransformace/Eliminace

Donepezil-hydrochlorid je jak vylučován močí v nezměněném stavu, tak metabolizován systémem cytochromu P450 na různé metabolity, z nichž ne všechny byly dosud identifikovány. Po podání jedné dávky 5 mg donepezil-hydrochloridu značeného <sup>14</sup>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 a/nebo kteréhokoli z jeho metabolitů.

Plazmatické koncentrace donepezilu klesají s poločasem přibližně 70 hodin.

Pohlaví, rasa a kuřáci nemají na plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu žádný klinicky významný vliv. Farmakokinetika donepezilu nebyla formálně studována u zdravých starších jedinců, pacientů s Alzheimerovou demencí nebo pacientů s vaskulární demencí. Přesto střední plazmatické hladiny u nemocných jsou téměř shodné s plazmatickými hladinami mladých zdravých dobrovolníků. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater byly zjištěny vyšší ustálené plazmatické koncentrace donepezilu; průměrná AUC 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 nemá prakticky žádné jiné účinky než předpokládané farmakologické účinky plynoucí ze skutečnosti, že se jedná o cholinergní stimulátor (viz bod 4.9). Donepezil nepůsobil mutagenně 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 klinická dávka (viz bod 4.6).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Jádro tablety

monohydrát laktosy,  
mikrokrytalická celulóza,  
magnesium-stearát,  
draselná sůl acesulfamu.

#### Potah tablety

**Kognezil 5 mg:** mastek, makrogol, hypromelosa, oxid titaničitý (E171).

**Kognezil 10 mg:** mastek, makrogol, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172).

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC/Al).

Velikosti balení: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 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**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

5 mg: Reg. č.: 06/684/11-C

10 mg: Reg. č.: 06/685/11-C

**9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. 10. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 12. 2014

**10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU**

23. 10. 2022