

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Donepezil Accord 5 mg potahované tablety  
Donepezil Accord 10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### 5 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje: monohydrát donepezil-hydrochloridu, odpovídající 5 mg donepezil-hydrochloridu  
Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy 98,00 mg

#### 10 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje: monohydrát donepezil-hydrochloridu, odpovídající 10 mg donepezil-hydrochloridu  
Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy 196,00 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

5 mg: Bílé až téměř bílé, kulaté, přibližně 7,14 mm v průměru velké, bikonvexní potahované tablety se zkosenými okraji a s označením „5“ na jedné straně, hladké na straně druhé.

10 mg: Žluté, kulaté, přibližně 8,73 mm v průměru velké, bikonvexní potahované tablety s označením „10“ na jedné straně, hladké na straně druhé.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Donepezil Accord je určen k symptomatické léčbě mírné až středně závažné Alzheimerovy demence.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Dospělí a starší pacienti

Léčba se zahajuje dávkou 5 mg/den (podává se jednou denně). Dávka 5 mg/den by měla být udržena po dobu nejméně jednoho měsíce, aby bylo možné stanovit časnou klinickou odpověď na léčbu a dosáhnout rovnovážných koncentrací donepezil-hydrochloridu. Po klinickém zhodnocení měsíční léčby dávkou 5 mg/den může být dávka přípravku Donepezil Accord zvýšena na 10 mg/den (v dávkování jednou denně). Maximální doporučená denní dávka je 10 mg. Dávky vyšší než 10 mg/den nebyly hodnoceny v klinických studiích.

Léčba by měla být zahájena a sledována lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou Alzheimerovy demence. Diagnóza by měla být stanovena podle schválených postupů (např. DSM IV, ICD 10). Terapie donepezilem by měla být zahájena pouze, pokud je k dispozici ošetřovatel, který bude pravidelně sledovat příjem léku pacientem. Udržovací léčba může

pokračovat tak dlouho, dokud je pro pacienta terapeuticky přínosná. Proto by měl být klinický přínos donepezilu pravidelně vyhodnocován. Jestliže již nelze prokázat terapeutický účinek, je nutné zvážit přerušení terapie. Individuální reakce na donepezil nemůže být predikována

Při přerušení léčby je pozorováno postupný ústup prospěšných účinků donepezilu.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater:

Obdobné dávkování může být použito u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože při ní není ovlivněna clearance donepezilu.

Vzhledem k možné zvýšené expozici u pacientů s mírnou až středního závažnou poruchou jater (viz bod 5.2) by mělo být navyšování dávky prováděno s ohledem na individuální snášenlivost. Pro pacienty se závažnou poruchou funkce jater neexistují žádné údaje.

#### Pediatrická populace

Podávání přípravku Donepezil Accord není určeno pro děti a dospívající do 18 let.

### **Způsob podání**

Donepezil Accord se užívá perorálně, večer, těsně před spaním. V případě poruch spánku včetně abnormálních snů, nočních můr nebo insomnie (viz bod 4.8) lze zvážit podávání přípravku Donepezil Accord ráno.

### **4.3 Kontraindikace**

Donepezil Accord je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na donepezil-hydrochlorid, piperidinové deriváty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

Použití donepezilu u pacientů se závažnou Alzheimerovou demencí, jinými druhy demence nebo jinými druhy poškození paměti (např. zhoršení kognitivních funkcí související s věkem) nebylo sledováno.

*Anestézie:* Je pravděpodobné, že donepezil-hydrochlorid, jako inhibitor cholinesterázy, prohloubí v průběhu anestézie succinylcholinový typ svalové relaxace.

*Kardiovaskulární poruchy:* Vzhledem k jejich farmakologickému působení mohou mít inhibitory cholinesterázy vagotonický vliv na srdeční tep (např. bradykardie). Možnost tohoto vlivu může být důležitá především u pacientů se "sick sinus syndromem" nebo jinými poruchami supraventrikulárního vedení, jako jsou sinoatriální nebo atrioventrikulární blok

Byly popsány synkopy a křeče. Při vyšetřování takových pacientů je třeba vzít v úvahu možnost blokády převodu 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 poruchy:* Pacienty se zvýšeným rizikem tvorby vředů, např. pacienty s již prodělaným vředovým onemocněním nebo ty, kteří současně užívají nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), je třeba sledovat ohledně příznaků. A to i přestože klinické studie s donepezilem

neprokázaly v porovnání s placebem zvýšení incidence peptických vředů ani gastrointestinálního krvácení.

*Urogenitální poruchy:* Přestože to nebylo při klinických studiích s donepezilem pozorováno, mohou cholinomimetika způsobit poruchu vyprazdňování močového měchýře.

*Neurologické poruchy:* Křeče: Předpokládá se, že cholinomimetika mají jistý potenciál vyvolávat generalizované křeče. Křeče však mohou být rovněž projevem Alzheimerovy choroby.

Cholinomimetika mohou mít schopnost exacerbovat nebo vyvolat extrapyramidové symptomy.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

- NMS, potenciálně život ohrožující stav, který je charakterizovaný hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní nestabilitou, změnou stavu vědomí a zvýšenou hladinou kreatininfosfokinázy v séru, velmi vzácně hlášen v souvislosti s užíváním donepezilu, zejména u pacientů současně užívajících antipsychotika; mezi další příznaky mohou patřit myoglobinurie (rabdomyolýza) a akutní selhání ledvin.
- Pokud se u pacienta objeví příznaky NMS, nebo pokud se objeví nevysvětlitelná horečka bez dalších příznaků NMS, léčba by měla být přerušena.

*Plicní poruchy:* Vzhledem k jejich cholinomimetickému působení by měly být inhibitory cholinesterázy předepisovány opatrně pacientům s astmatem nebo obstrukčním plicním onemocněním v anamnéze.

Je třeba se vyhnout současnému podávání donepezil-hydrochloridu s jinými inhibitory acetylcholinesterázy a s cholinergními agonisty nebo antagonisty.

*Závažná porucha funkce jater:* Pro pacienty se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Mortalita v klinických studiích vaskulární demence

U pacientů, kteří splňovali kritéria NINDS-AIREN pro pravděpodobnou a možnou vaskulární demenci (VaD), byly provedeny tři šestiměsíční klinické studie. Kritéria NINDS-AIREN jsou vytvořena tak, aby identifikovaly pacienty, jejichž demence je pravděpodobně vyvolána pouze vaskulárními příčinami, a k vyloučení pacientů 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. V 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 byla mortalita 11/648 (1,7%) u donepezil-hydrochloridu 5 mg a 0/326 (0 %) u placeba. Kombinovaná mortalita v těchto třech studiích vaskulární demence u skupiny s donepezil-hydrochloridem (1,7 %) byla numericky vyšší než u skupiny s placebem (1,1 %), přesto tento rozdíl nebyl statisticky signifikantní. Většina úmrtí u pacientů užívajících buď donepezil-hydrochlorid, nebo placebo byla pravděpodobně způsobena různými cévními příčinami, které se dají očekávat u starší populace se základním vaskulárním onemocněním. Analýza všech závažných smrtelných i ne smrtelných vaskulárních příhod neprokázala rozdíl ve výskytu mezi skupinou užívající donepezil-hydrochlorid a skupinou užívající placebo.

Ve sloučených studiích s Alzheimerovou chorobou (počet=4146) a při sloučení se studiemi jiných demencí včetně vaskulární demence (celkový počet=6888) mortalita u skupin s placebem numericky převýšila mortalitu u skupin užívajících donepezil-hydrochlorid.

*Upozornění na pomocné látky:*

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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)

Donepezil-hydrochlorid samotný ani kterýkoliv z jeho metabolitů neinhibuje u člověka metabolismus theofylinu, warfarinu, cimetidinu nebo digoxinu. Metabolismus donepezil-hydrochloridu není ovlivňován současným podáním digoxinu nebo cimetidinu. *In vitro* studie ukázaly, že izoenzymy cytochromu P450 3A4 a v menším rozsahu i 2D6 se účastní na metabolismu donepezilu. Studie lékových interakcí, prováděné *in vitro*, ukázaly, že ketokonazol (inhibitor CYP3A4) a chinidin (inhibitor 2D6), inhibují metabolismus donepezilu. Proto by tyto a další CYP3A4 inhibitory, jako jsou itrakonazol a erythromycin, a CYP2D6 inhibitory, jako je fluoxetin, mohly inhibovat metabolismus donepezilu. Ve studii se zdravými dobrovolníky zvýšil ketokonazol průměrné koncentrace donepezilu přibližně o 30 %. Induktory enzymů, jako jsou rifampicin, fenytoin, karbamazepin a alkohol mohou snižovat hladinu donepezilu. Protože význam inhibičního nebo indukčního vlivu není znám, měly by být takovéto kombinace léků používány opatrně. Donepezil-hydrochlorid může interagovat s léky, které mají anticholinergní aktivitu. Existuje také možnost synergického působení při současné léčbě přípravky, jako je succinylcholin, dalšími látkami blokujícími nervosvalový přenos, cholinergními agonisty nebo beta blokátory, které mají vliv na vedení v srdci.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství:

Adekvátní údaje o podávání donepezilu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky, ale byla prokázána peri- a postnatální toxicita (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Donepezil Accord by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

##### Kojení:

Donepezil je vylučován v mléku potkanů. Není známo, jestli se donepezil-hydrochlorid vylučuje do mateřského mléka a studie kojících žen nejsou k dispozici. Proto by ženy užívající přípravek donepezil neměly kojit.

#### 4.7 Vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

Demence může snížit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Navíc může donepezil vyvolat únavu, závratě a svalové křeče, především při zahájení léčby nebo při zvýšení dávky. Ošetřující lékař by měl rutinně hodnotit schopnost pacientů užívajících donepezil nadále řídit a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

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

Nežádoucí účinky hlášené častěji než v ojedinělých případech jsou uvedeny níže podle tříd systémových orgánů a podle četnosti výskytu. Četnost výskytu je definována 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).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Běžné nachlazení				
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie				
Psychiatrické poruchy		Halucinace** Agitovanost** Agresivní chování** Neobvyklé sny a noční můry**				zvýšené libido, hypersexualita
Poruchy nervového systému		Synkopa* Závratě Nespavost	Záchvaty*	Extrapyramidové symptomy	Neuroleptický maligní syndrom (NMS)	pleurotonus (Pisa syndrom)
Srdeční poruchy			Bradykardie	Sinoatriální blok Atrioventrikulární blok		Polymorfní komorová tachykardie včetně torsade de pointes; prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu
Gastrointestinální poruchy	Průjem Nevolnost	Zvracení Abdominální potíže	Gastrointestinální krvácení Žaludeční a duodenální vředy Hypersekrece slin			
Poruchy jater a žlučových cest				Jaterní dysfunkce včetně hepatitidy***		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka Svědění				
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Svalové křeče			Rhabdomyolýza****	
Poruchy ledvin a močových cest		Inkontinence moči				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest hlavy	Únava Bolest				
Vyšetření			Mírný vzestup sérové koncentrace svalové kreatinínázy			

Poranění, otravy a procedurální komplikace		Úrazy včetně pádů				
--	--	-------------------	--	--	--	--

\*Při vyšetřování pacientů pro synkopu nebo záchvaty by měla být vzata v úvahu možnost srdeční blokády nebo dlouhých sinusových pauz (viz bod 4.4).

\*\*Popsané případy halucinací, neobvyklých snů, nočních mur, agitovanosti a agresivního chování se upravily snížením dávky nebo přerušением léčby.

\*\*\*U pacientů s neobjasněnou poruchou jaterních funkcí je třeba zvážit vysazení přípravku Donepezil Accord.

\*\*\*\* Byly hlášeny případy, kdy se rhabdomyolýza projevila nezávisle na neuroleptickém maligním syndromu a v úzké časové souvislosti se zahájením léčby donepezilem nebo 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 jednorázovém perorálním podání je u myši a potkanů 45 a 32 mg/kg, čili přibližně 225 resp. 160krát více než je maximální doporučená dávka u člověka, která činí 10 mg denně. U zvířat byly pozorovány známky na dávce závislé cholinergní stimulace, které zahrnovaly snížení spontánní pohyblivosti, nehnuté natažení vleže na břicho, vrávorání, nadměrné slzení, klonické křeče, depresi dýchání, slinění, miózu, fascikulaci a sníženou teplotu povrchu těla

Předávkování inhibitory cholinesterázy může vyústit v cholinergní krizi charakterizovanou závažnou nevolností, zvracením, sliněním, pocením, bradykardií, nízkým krevním tlakem, depresí dýchání, kolapsem a křečemi. Může se vyvinout prohlubující se svalová slabost, která může mít letální zakončení, pokud je postiženo dýchací svalstvo. Jako u všech případů předávkování by měly být použity celkové podpůrné prostředky. Terciální anticholinergika jako atropin mohou být použita jako antidota předávkování donepezilem. Doporučuje se intravenózní aplikace atropin-sulfátu titrovaná podle účinku: počáteční dávka od 1,0 do 2,0 mg i.v. s následnými dávkami podle klinické odpovědi.

Při podávání jiných cholinomimetik současně s kvartérními anticholinergiky, např. s glykopyrolátem, byly popsány atypické reakce krevního tlaku a tepové frekvence. Není známo, zda donepezil-hydrochlorid a/nebo jeho metabolity mohou být odstraněny dialýzou (hemodialýzou, peritoneální dialýzou nebo hemofiltrací).

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: léčiva proti demenci; anticholinesteráza.  
ATC kód N06DA02.

### Mechanismus účinku

Donepezil-hydrochlorid je specifický a reverzibilní inhibitor acetylcholinesterázy, převažující cholinesterázy v mozku. Donepezil-hydrochlorid je *in vitro* více než 1000krát účinnější inhibitor tohoto enzymu než butyrylcholinesterázy, enzymu, který je přítomný především mimo centrální nervový systém.

### Alzheimerova demence

U pacientů s Alzheimerovou demencí, kteří se zúčastnili klinických studií, způsobilo podání dávek 5 mg nebo 10 mg donepezil-hydrochloridu jednou denně ustálenou inhibici aktivity acetylcholinesterázy (měřeno na membránách erytrocytů) o 63,6 % u dávky 5 mg a o 77,3 % u dávky 10 mg (při měření po podání dávky). Inhibice acetylcholinesterázy (AChE) v erythrocytech prostřednictvím donepezil-hydrochloridu korelovala se změnami v ADAS-Cog, což je citlivé měřítko, které zkoumá vybrané kognitivní aspekty. Schopnost donepezil-hydrochloridu ovlivnit průběh základního neuropatologického děje nebyla studována. Proto se donepezil-hydrochlorid nedá považovat za látku, která by měla jakýkoliv vliv na progresi onemocnění.

Účinnost léčby Alzheimerovy demence donepezil-hydrochloridem byla zkoumána ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích, 2 studie trvaly 6 měsíců a 2 studie 1 rok.

Po ukončení 6měsíční klinické studie byla zhodnocena analýza léčby donepezil-hydrochloridem za použití 3 kritérií účinnosti: ADAS-Cog (měřítko kognitivních funkcí), měřítko globálních funkcí CIBIC+ (Clinician Interview-Based Impression of Change with Caregiver Input) a vyhodnocení denních aktivit (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 osoby reagující na léčbu.

Odpověď = Zlepšení ADAS-Cog alespoň o 4 body  
Bez zhoršení CIBIC +  
Bez zhoršení “Stupnice běžných denních aktivit” základní škály “Stupnice klinického hodnocení demence”

	% odpovědi	
	Soubor „Záměr léčit“ n=365	Hodnotitelný soubor n=352
Placebová skupina	10 %	10 %
Skupina Donepezil-hydrochlorid tablety 5 mg	18 %*	18 %*
Skupina Donepezil-hydrochlorid tablety 10 mg	21 %*	22 %**

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

Donepezil v závislosti na dávce vyvolal statisticky významné zvýšení procenta pacientů, kteří byli vyhodnoceni jako osoby reagující na léčbu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### **Absorpce:**

Maximálních hladin v plazmě je dosaženo přibližně za 3 až 4 hodiny po perorálním podání. Koncentrace v plazmě a plocha pod křivkou rostou v přímém úměrně dávce. Terminální poločas je přibližně 70 hodin, takže opakované podávání jednou denně vede k postupnému dosažení ustáleného stavu. Přibližného ustáleného stavu je dosaženo během 3 týdnů od začátku terapie. Poté, co dojde k ustálenému stavu, vykazují plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu a s tím související farmakodynamická aktivita v průběhu dne jen malé výkyvy. Jídlo neovlivní absorpci donepezil-hydrochloridu.

#### **Distribuce:**

Donepezil-hydrochlorid je přibližně z 95 % vázán na proteiny lidské plazmy. Protein v plazmě, který váže aktivní metabolit 6-O-desmethyldonepezil není znám. Distribuce donepezil-hydrochloridu v různých tkáních těla nebyla dokonale prostudována. Přesto v bilanční studii, provedené u zdravých dobrovolníků mužského pohlaví zůstalo v organismu 240 hodin po podání jedné dávky 5 mg donepezil-hydrochloridu označeného  $^{14}\text{C}$  přibližně 28 % označeného léku nevyločeného močí. To nasvědčuje tomu, že donepezil-hydrochlorid a/nebo jeho metabolity mohou přetrvávat v těle více než 10 dní.

#### **Biotransformace/Eliminace:**

Donepezil-hydrochlorid je vylučován močí jak nezměněný, tak i metabolizovaný systémem cytochromu P450 na různé metabolity, z nichž ne všechny byly identifikovány. Po podání jedné dávky 5 mg donepezil-hydrochloridu označeného  $^{14}\text{C}$  byla plazmatická radioaktivita, vyjádřená jako procento podané dávky, přítomná především jako nezměněný donepezil-hydrochlorid (30 %), 6-O-desmethyl donepezil (11 % - jediný metabolit, který prokazuje aktivitu obdobnou donepezil-hydrochloridu), donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-desmethyl donepezil (7 %) a glukuronidový konjugát 5-O-desmethyl donepezilu (3 %). Přibližně 57 % celkově podané radioaktivity bylo nalezeno v moči (17 % jako nezměněný donepezil) a 14,5 % ve stolici, což naznačuje, že biotransformace a vylučování močí jsou hlavními cestami eliminace. Neexistují žádné údaje, které by naznačovaly enterohepatální recirkulaci donepezil-hydrochloridu a/nebo jakéhokoliv z jeho metabolitů.

Koncentrace donepezilu v plazmě se snižují s poločasem přibližně 70 hodin.

Pohlaví, rasa ani kouření nemají klinicky signifikantní vliv na koncentrace donepezil-hydrochloridu v plazmě. Farmakokinetika donepezilu nebyla formálně studována u starších zdravých osob nebo u pacientů s Alzheimerovou nebo vaskulární demencí. Přesto se průměrné hladiny v plazmě u pacientů blíží hladinám u mladých zdravých dobrovolníků.

Pacienti s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater mají zvýšené koncentrace donepezilu v ustáleném stavu; průměrné AUC o 48 % a průměrné  $C_{\max}$  o 39 % (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Rozsáhlé testování na experimentálních zvířatech ukázalo, 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 není mutagenní v testech s bakteriemi ani se savčími buňkami. Některé klastogenní účinky se objevily *in vitro* v koncentracích pro buňky zřetelně toxických, a převyšujících více než 3000násobně rovnovážné plazmatické koncentrace *in vivo*. Žádné klastogenní a jiné genotoxické účinky nebyly pozorovány u modelu myšního mikrojádra *in vivo*. Neexistuje průkaz onkogenního potenciálu u dlouhodobých studií karcinogenity ani u potkanů, ani u myší.

Donepezil-hydrochlorid nemá vliv na plodnost u potkanů a nebyl teratogenní u potkanů ani králíků, měl ale mírný vliv na počet mrtvě narozených plodů a časné poporodní přežití novorozenat, pokud byl podán březím potkaním samicím v 50násobku dávky pro člověka (viz bod 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### **Jádro tablety:**

monohdrát laktózy  
kukuřičný škrob  
částečně substituovaná hyprolóza  
mikrokrytalická celulóza  
magnesium-stearát

#### **Potah tablety:**

##### **5 mg**

hypromelóza (E464)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 400  
mastek (E553b)

##### **10 mg**

hypromelóza (E464)  
makrogol 400  
mastek (E553b)  
oxid titaničitý (E171)  
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 pro uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tablety jsou baleny do PVC/Al listů a HDPE lahvíček s PP víčkem a vatovou výplní.

Velikost balení:

HDPE lahvička: 100 tablet.

PVC/Al blister: 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 a 120 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,  
ul. Taśmowa 7,  
02-677, Varšava  
Polsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Donepezil Accord 5 mg potahované tablety: 06/079/10-C  
Donepezil Accord 10 mg potahované tablety: 06/080/10-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. 1. 2010  
Datum posledního prodloužení registrace: 20. 8. 2015

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

16. 11. 2023