

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

MEDOZIL 5 mg  
MEDOZIL 10 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

MEDOZIL 5 mg  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 5,22 mg monohydrátu donepezílium-chloridu, čo zodpovedá 5 mg donepezílium-chloridu.

MEDOZIL 10 mg  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10,44 mg monohydrátu donepezílium-chloridu, čo zodpovedá 10 mg donepezílium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza  
Jedna filmom obalená tableta MEDOZILU 5 mg obsahuje 74,10 mg laktózy.  
Jedna filmom obalená tableta MEDOZILU 10 mg obsahuje 148,20 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

MEDOZIL 5 mg  
Biele, bikonvexné filmom obalené tablety valcovitého tvaru, s priemerom 7 mm.

MEDOZIL 10 mg  
Žlté, bikonvexné filmom obalené tablety valcovitého tvaru, s priemerom 9,5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

MEDOZIL 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/deň podávanou 1 krát denne. Dávkovanie 5 mg/deň sa má ponechať najmenej jeden mesiac, aby sa mohla zhodnotiť klinická odpoveď na liečbu čo najskôr a aby sa dosiahli stabilné koncentrácie donepezílium-chloridu. Následne po jednomesačnom klinickom zhodnotení liečby pri

dávkovaní 5 mg/deň možno dávku zvýšiť na 10 mg/deň (podávanú 1 krát denne). Maximálna odporúčaná denná dávka je 10 mg. Dávky vyššie ako 10 mg/deň sa v klinických štúdiách neskúmali.

Liečbu má navrhnúť a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou Alzheimerovej demencie. Diagnóza sa má stanoviť podľa prijatých odporúčaní (napr. DSM IV, MKCH 10). Liečbu donepezilom možno začať len vtedy, ak je k dispozícii opatrovateľ, ktorý bude pravidelne dozerat', aby pacient užil liek. V udržiavacej liečbe možno pokračovať tak dlho, pokiaľ liečba vedie k terapeutickému prínosu pre pacienta. Preto sa má klinický prínos donepezilu pravidelne vyhodnocovať. V prípade klinickej neúčinnosti, sa má zvážiť prerušenie liečby.

Individuálnu odpoveď na donepezil nie je možné predvídať.

Pri prerušení liečby dochádza postupne k oslabeniu pozitívnych účinkov donepezílium-chloridu.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek možno použiť podobnú schému dávkovania, keďže tento stav nemá vplyv na klírens donepezílium-chloridu.

Vzhľadom na možnosť zhoršenia ochorenia pri miernej až stredne ťažkej poruche funkcie pečene (pozri časť 5.2.), zvýšenie dávky sa má vykonať podľa individuálnej znášanlivosti. Nie sú údaje o pacientoch s vážnym poškodením pečene.

#### Pediatrická populácia

MEDOZIL sa neodporúča užívať u detí a dospievajúcich.

### **Spôsob podávania**

MEDOZIL sa má užívať perorálne, večer, tesne pred spaním.

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

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo, piperidínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Užívanie MEDOZILU u pacientov s ťažkým stupňom Alzheimerovej demencie, pri iných typoch demencie alebo iných typoch poškodenia pamäti (napr. zníženie kognitívnych schopností súvisiacich s vekom) sa neštudovalo.

*Anestézia:* MEDOZIL ako inhibítor cholinesterázy pravdepodobne môže zhoršiť relaxáciu svalstva sukcinylcholinového typu počas anestézy.

*Vplyv na kardiovaskulárny systém:* Inhibítory cholinesterázy svojím farmakologickým účinkom môžu vagotonicky pôsobiť na frekvenciu srdca (napr. bradykardia). Možnosť takéhoto účinku môže byť zvlášť významná u pacientov so „sick sinus syndrom“ alebo pri iných poruchách supraventrikulárneho srdcového prevodu, ako je sinoatriálna a atrioventrikulárna blokáda.

Boli tiež hlásené synkopy a záchvaty. Pri vyšetrovaní takýchto pacientov sa má myslieť aj na možnosť srdčej 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 zlyhávaním, nedávnym infarktom myokardu,

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

*Vplyv na gastrointestinálny systém:* U pacientov so zvýšeným rizikom vzniku peptických vredov, napr. s vredovou chorobou v anamnéze alebo u tých, ktorí súčasne užívajú nesteroidové antiflogistiká (NSAIDs), sa majú sledovať možné príznaky. Klinické štúdie s MEDOZILOM však nedokázali častejší výskyt žalúdočných vredov alebo gastrointestinálneho krvácania v porovnaní s placebom.

*Vplyv na urogenitálny systém:* Cholinomimetiká môžu spôsobiť obštrukciu odtoku moču, hoci sa tento jav v klinických štúdiách MEDOZILOM nepozoroval.

*Vplyv na nervový systém:* Epileptické záchvaty – cholinomimetikám sa pripisuje určitý potenciál vyvolávať generalizované konvulzie. Epileptické záchvaty však môžu byť aj prejavom Alzheimerovej choroby. Cholinomimetiká môžu potencionálne exacerbovať alebo indukovať extrapyramídové symptómy.

*Neuroleptický maligný syndróm (NMS):* NMS je potenciálne život ohrozujúci stav, ktorý je charakterizovaný hypertermiou, svalovou rigiditou, autonómnou nestabilitou, poruchami vedomia a zvýšenou hladinou kreatínfosfokinázy v sére. V súvislosti s podávaním donepezilu boli hlásené veľmi zriedkavé prípady výskytu NMS, najmä u pacientov, ktorí sú súčasne liečení antipsychotikami.

K ďalším prejavom môže patriť myoglobinúria (rabdomyolýza) a akútne renálne zlyhanie.

Pokiaľ sa u pacienta objavia prejavy a príznaky nasvedčujúce možný rozvoj NMS alebo pokiaľ sa objaví nevysvetliteľná vysoká horúčka, i bez ďalších klinických príznakov NMS, liečba by mala byť prerušená.

*Vplyv na pľúcny systém:* Inhibítory cholinesterázy pre svoj cholinomimetický účinok sa majú s opatnosťou predpisovať pacientom s anamnézou astmy alebo obštrukčnej choroby pľúc.

Donepezílium-chlorid sa nemá podávať súčasne s inými inhibítormi acetylcholinesterázy a agonistami alebo antagonistami cholinergného systému.

*Ťažká porucha funkcie pečene:* Nie sú žiadne údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene.

#### Mortalita v klinických štúdiách s vaskulárnou demenciou

Uskutočnili sa tri klinické štúdie trvajúce 6 mesiacov, v ktorých sa sledovali jedinci spĺňajúci kritériá podľa NINDS AIREN novej alebo pravdepodobnej vaskulárnej demencie (VD). Uvedené kritériá podľa NINDS AIREN sú navrhnuté za účelom identifikovania pacientov, u ktorých demencia vznikla pravdepodobne iba z vaskulárnych príčin, a za účelom vylúčenia pacientov s Alzheimerovou chorobou.

V prvej štúdii bola mortalita 2/198 (1,0 %) v ramene s donepezílium-chloridom v dávke 5 mg, 5/206 (2,4 %) v ramene s donepezílium-chloridom v dávke 10 mg a 7/199 (3,5 %) v ramene s placebom. V druhej štúdii bola mortalita 4/208 (1,9 %) v ramene s donepezílium-chloridom v dávke 5 mg, 3/215 (1,4 %) v ramene s donepezílium-chloridom v dávke 10 mg a 1/193 (0,5 %) v ramene s placebom. V tretej štúdii bola mortalita 11/648 (1,7 %) v ramene s donepezílium-chloridom v dávke 5 mg a 0/326 (0 %) v ramene s placebom. Kombinovaná mortalita zo všetkých troch štúdií s VD v skupine s donepezílium-chloridom (1,7 %) bola numericky vyššia než v skupine s placebom (1,1 %), avšak tento rozdiel nebol štatisticky významný. Zdá sa, že väčšina úmrtí u pacientov užívajúcich buď donepezílium-chlorid alebo placebo súvisí s rôznymi vaskulárne podmienenými príčinami, ktoré sa u týchto starších ľudí s prítomnými cievnyimi ochoreniami môžu očakávať. Analýza všetkých závažných fatálnych a nefatálnych cievnych príhod ukázala, že v skupine s donepezílium-chloridom nebol rozdiel vo frekvencii výskytu v porovnaní s placebom.

V sumárnej analýze štúdií s Alzheimerovou chorobou (n = 4 146), a keď tieto štúdie s Alzheimerovou chorobou boli zosumarizované spoločne so štúdiami s inými formami demencie, vrátane štúdií s vaskulárnou demenciou (celkovo n = 6 888), mortalita v skupinách s placebom numericky prevyšovala mortalitu v skupinách s donepezílium-chloridom.

### MEDOZIL obsahuje laktózu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Donepezílium-chlorid, ani jeho metabolity neinhibujú metabolizmus teofylínu, warfarínu, cimetidínu alebo digoxínu u ľudí. Metabolizmus donepezílium-chloridu nie je ovplyvnený súčasným podávaním digoxínu alebo cimetidínu. Štúdie *in vitro* dokázali, že izoenzýmy cytochrómu P450, 3A4 a v menšej miere 2D6, sa podieľajú na metabolizme donepezilu. Štúdie liekových interakcií *in vitro* dokázali, že ketokonazol a chinidín, inhibítory CYP3A4 resp. 2D6, inhibujú metabolizmus donepezilu. Preto tieto, ako aj iné inhibítory CYP3A4, ako sú itrakonazol a erytromycín, a inhibítory CYP2D6, ako fluoxetín, by mohli inhibovať metabolizmus donepezilu. V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi ketokonazol zvyšoval priemerné koncentrácie donepezilu približne o 30 %. Enzymové induktory, ako sú rifampicín, fenytoín, karbamazepín a alkohol, môžu znižovať hladinu donepezilu. Keďže rozsah inhibičného ani indukčného pôsobenia nie je známy, tieto liekové kombinácie treba indikovať opatrne. Donepezílium-chlorid má potenciál interagovať s liekmi, ktoré majú anticholinergný účinok. Rovnako je známy potenciál pre synergický účinok pri súčasnej liečbe liekmi, ako sú sukcinylcholíň, iné neuromuskulárne blokátory alebo cholinergní agonisti, či betablokátory, ktoré ovplyvňujú srdcový prevod.

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

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití 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.

Donepezílium-chlorid sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

### Dojčenie

Donepezílium-chlorid sa vylučuje do mlieka potkaních matiek. Nie je známe, či sa donepezílium-chlorid vylučuje do materského mlieka, keďže nie sú k dispozícii štúdie u dojčiacich žien. Preto ženy, ktoré užívajú donepezil, nesmú dojčiť.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

Demencia môže negatívne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Okrem toho donepezil môže spôsobiť únavu, závraty a svalové kŕče, najmä v počiatočnej fáze liečby a pri zvýšení dávky. Ošetrojúci lekár musí u pacientov užívajúcich donepezil pravidelne posudzovať schopnosť naďalej viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať zložité stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie hlásené viac ako v jednom prípade sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. 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 ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných zdrojov).

Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú hnačka, svalové kŕče, únava, nauzea, vracanie a nespavosť.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		obyčajné nachladnutie				
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia				
Psychické poruchy		halucinácie** agitovanosť** agresívne správanie** abnormálne sny a nočné mory**				zvýšené libido, hypersexualita
Poruchy nervového systému		synkopa* závrat nespavosť	záchvat*	extrapyramídové symptómy	neuroleptický malígný syndróm	pleurotonus (Pisa syndróm)
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti			bradykardia	sinoatriálna blokáda atrioventrikulárna blokáda		polymorfná ventrikulárna tachykardia vrátane <i>torsade de pointes</i> ; predĺžený QT interval na elektrokardiograme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka nauzea	vracanie abdominálne ťažkosti	gastrointestinálne krvácanie žalúdočné vredy a vredy na dvanástniku, zvýšená tvorba slín			
Poruchy pečene a žlčových ciest				dysfunkcia pečene vrátane		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
				hepatitídy** *		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka pruritus				
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče			rhabdomyolýza ****	
Poruchy obličiek a močových ciest		inkontinencia moču				
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		nehody vrátane pádov				

\* Pri vyšetrowaní pacientov kvôli synkope alebo záchvatom sa má zvážiť možnosť srdčej blokády alebo dlhej sínusovej pauzy (pozri časť 4.4.).

\*\* Hlásenia o halucináciách, abnormálnych snoch, nočných moriach, agitovanosti a agresívnom správaní ustúpili po znížení dávky alebo prerušení liečby.

\*\*\* V prípadoch nevysvetlenej dysfunkcie pečene sa má zvážiť vysadenie MEDOZILU.

\*\*\*\* Boli hlásené prípady, kedy sa rhabdomyolýza prejavila nezávisle od neuroleptického malígneho syndrómu a v úzkej časovej súvislosti so začatím liečby donepezilom alebo so zvýšením jeho dávky.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku 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**

Predpokladaná stredná letálna dávka donepezílium-chloridu po podaní jednorazovej perorálnej dávky myšiam je 45 mg/kg a potkanom 32 mg/kg, teda približne 225 krát a 160 krát vyššia, ako je maximálna

odporúčaná dávka pre ľudí 10 mg/deň. Prejavý cholinergnej stimulácie v závislosti od dávky sa pozorovali na zvieratách a prejavovali sa ako zníženie spontánnej pohyblivosti, ležanie na bruchu, tackavá chôdza, slzenie, klonické kŕče, oslabené dýchanie, slinenie zúženie zreníc, fascikulácie (záškľby) a nižšia teplota povrchu tela.

Predávkovanie inhibítormi cholinesterázy môže viesť ku cholinergnej kríze s typickými príznakmi, ako sú ťažká nauzea, vracanie, slinenie, potenie, bradykardia, hypotenzia, respiračný útlm, kolaps a kŕče. Je možné zvýšenie svalovej slabosti, čo môže mať za následok smrť, ak sú postihnuté dýchacie svaly.

Pri každom predávkovaní je potrebné vykonať všeobecné podporné opatrenia. Ako antidotum pri predávkovaní MEDOZILOM sa môžu použiť terciárne anticholinergiká, napr. atropín. Odporúča sa titrovať intravenózne aplikovaný atropíniumsulfát až do nástupu účinku takto: počiatočná dávka 1,0 – 2,0 mg intravenózne s následnými dávkami podľa klinickej odpovede. Zaznamenali sa prípady atypických odpovedí krvného tlaku a srdcovej frekvencie pri podávaní iných cholinomimetík, ak sa súčasne podávali s kvartérnymi anticholinergikami, ako je glykopyrolát. Nie je známe, či donepezílium-chlorid, resp. jeho metabolity možno odstrániť dialýzou (hemodialýzou, peritoneálnou dialýzou alebo hemofiltráciou).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá proti demencii; anticholinesteráza, ATC kód: N06DA02

#### Mechanizmus účinku

Donepezílium-chlorid je špecifický a reverzibilný inhibítor acetylcholinesterázy, dominantnej cholinesterázy v mozgu. Donepezílium-chlorid je *in vitro* viac než 1000 násobne účinnejší inhibítor tohto enzýmu ako butyrylcholinesterázy, enzýmu, ktorý je prítomný najmä mimo centrálnej nervovej sústavy.

#### Alzheimerova demencia

U pacientov s Alzheimerovou demenciou, ktorí boli zaradení do klinických štúdií, podanie dávky 5 mg alebo 10 mg donepezílium-chloridu 1 krát denne spôsobilo stabilizovanú inhibíciu účinku acetylcholinesterázy (meranú v membránach erytrocytov), a to 63,6 % resp. 77,3 % pri meraní po užití dávky. Inhibícia acetylcholinesterázy (AChE) v červených krvinkách donepezílium-chloridom korelovala so zmenami v ADAS cog, v citlivej škále, ktorá hodnotí vybrané aspekty kognitívnych schopností. Potenciál donepezílium-chloridu zásadne ovplyvniť priebeh neuropatológie choroby sa neštudoval. Preto nemožno očakávať, že donepezílium-chlorid má akýkoľvek vplyv na progresiu choroby.

Účinnosť liečby donepezílium-chloridom sa skúmala v štyroch placebom kontrolovaných klinických skúšaní, a to v 2 skúšaní s dĺžkou liečby 6 mesiacov a v 2 skúšaní s dĺžkou liečby 1 rok.

V 6 mesačnej klinickej štúdií sa vykonala analýza na záver liečby donepezilom, pričom sa použila kombinácia troch kritérií účinnosti: ADAS – Cog (meranie kognitívneho výkonu), CIBIC (“Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input”) – hodnotiaci rozhovor lekára s ošetrovateľom o zmene stavu pacienta (hodnotenie globálnej funkcie) a ADL – CDRS (“Activities of Daily Living Subscale of the Clinician Dementia Rating Scale”) – hodnotenie podškálou aktivít každodenného života podľa frekvenčnej stupnice klinickej demencie (hodnotenie komunikačných schopností, aktivita doma, záľuby a osobná starostlivosť).

Pacienti, ktorí splnili kritériá uvedené nižšie, sa považovali za pacientov, ktorí odpovedali na liečbu.

- Odpoveď = Zlepšenie ADAS– Cog najmenej o 4 body
- Nezhoršenie CIBIC +
- Nezhoršenie ADL – CDRS

	Odpoveď v %	
	Celý počiatkový súbor pacientov n = 365	Hodnotiteľný súbor pacientov n = 352
Skupina s placebom	10 %	10 %
Skupina s 5 mg donepezílium-chloridu	18 %*	18 %*
Skupina s 10 mg donepezílium-chloridu	21 %*	22 %**

\* p &lt; 0,05

\*\* p &lt; 0,01

Donepezílium-chlorid viedol v závislosti od dávky k štatisticky významnému percentuálnemu zvýšeniu počtu pacientov, ktorí odpovedali na liečbu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Maximálne plazmatické hladiny sa dosiahnu približne 3 – 4 hodiny po perorálnom podaní. Plazmatické koncentrácie a plocha pod krivkou sa zvyšujú proporcionálne s dávkou. Terminálny dispozičný polčas je približne 70 hodín, to znamená, že opakované podávanie dávok 1 krát denne vedie k postupnému dosiahnutiu stabilizovaného stavu. Približne stabilizovaný stav sa dosiahne do 3 týždňov od začiatku terapie. Po dosiahnutí stabilizovaného stavu majú plazmatické koncentrácie donepezílium-chloridu a s tým súvisiaci farmakodynamický účinok iba malú variabilitu počas dňa.

Príjem potravy neovplyvňoval absorpciu donepezílium-chloridu.

### Distribúcia

Približne 95 % donepezílium-chloridu sa viaže na plazmatické proteíny u ľudí. Väzba účinného metabolitu 6-O-desmetyldonepezilu na plazmatické proteíny nie je známa. Distribúcia donepezílium-chloridu do rozličných tkanív tela sa definitívne nestanovila. Avšak v štúdiu hmotnostnej rovnováhy ("mass balance study") so zdravými dobrovoľníkmi mužského pohlavia 240 hodín po podaní jednorazovej dávky 5 mg <sup>14</sup>C označeného donepezílium-chloridu sa nevylúčilo približne 28 % označeného donepezilu. To naznačuje, že donepezílium-chloridu, resp. jeho metabolity môžu ostávať v tele viac než 10 dní.

### Biotransformácia/Eliminácia

Donepezílium-chloridu sa vylučuje do moču jednak nezmenený a jednak metabolizovaný cytochrómovým systémom P 450 na viacero metabolitov, z ktorých nie všetky sa zatiaľ podarilo identifikovať. Po podaní jednorazovej dávky 5 mg <sup>14</sup>C označeného donepezílium-chloridu bola plazmatická rádioaktivita vyjadrená ako percento z podanej dávky prítomná predovšetkým ako nezmenený donepezílium-chloridu (30 %), 6-O-desmetyldonepezil (11 % jediný metabolit, ktorý má podobný účinok ako donepezílium-chlorid), donepezil cis-N-oxid (9 %), 5-O-desmetyldonepezil (7 %) a konjugát glukuronidu 5-O-desmetyldonepezilu (3 %). Približne 57 % celkovej podanej rádioaktivity sa vylúčilo močom (17 % ako nezmenený donepezil) a 14,5 % sa vylúčilo stolicou, z čoho sa dá usudzovať, že biotransformácia a vylučovanie do moču sú hlavné spôsoby eliminácie. Nie sú žiadne dôkazy, ktoré by naznačovali, že dochádza k enterohepatálnej recirkulácii donepezílium-chloridu, resp. niektorého z jeho metabolitov.

Plazmatické koncentrácie donepezilu sa znižujú s polčasom približne 70 hodín.

Pohlavie, rasa a fajčenie nemajú klinicky významný vplyv na plazmatické koncentrácie donepezílium-chloridu. Farmakokinetika donepezílium-chloridu sa zatiaľ metodicky nesledovala u zdravých starších osôb alebo u pacientov s Alzheimerovou alebo vaskulárnou demenciou. Avšak priemerné plazmatické hladiny u pacientov boli veľmi blízke hladinám u mladých zdravých dobrovoľníkov.



Pacienti s miernym až stredne ťažkým stupňom poškodenia pečene mali zvýšené ustálené 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 sledovania na experimentálnych zvieratách ukázali, že táto látka spôsobuje málo odlišných účinkov ako predpokladané farmakologické účinky vyplývajúce z jej aktivity ako cholinergného stimulátora (pozri časť 4.9). Donepezílium-chlorid nie je mutagénny podľa analyzovaných zmien v bunkách baktérií a cicavcov. Určité klastogénne účinky sa pozorovali *in vitro* pri koncentráciách zjavne toxických pre bunky a pri 3000 násobne vyššej koncentrácii, ako sú ustálené plazmatické koncentrácie. Nezistili sa klastogénne, ani iné genotoxické účinky na mikronukleárnom modeli myši *in vivo*. V dlhodobých štúdiách karcinogenicity či už na potkanoch alebo na myšiach sa nedokázal žiadny onkogénny potenciál.

Donepezílium-chlorid nemal žiadny vplyv na fertilitu potkanov a nemal teratogénny účinok na potkany a králiky, zistil sa však mierny účinok na počet mŕtvonarodených mláďat a prežívanie mláďat krátko po narodení pri podávaní gravidným samiciam potkanov 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

monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
mikrokryštalická celulóza  
hydroxypropylcelulóza  
stearát horečnatý  
sodná soľ kroskarmelózy  
koloidný bezvodý oxid kremičitý

#### Obal tablety MEDOZIL 5 mg

mikrokryštalická celulóza  
hypromelóza  
stearoylmakrogol typ I  
oxid titaničitý (E 171)

#### Obal tablety MEDOZIL 10 mg

žltý oxid železitý (E 172)  
mikrokryštalická celulóza  
hypromelóza,  
stearoylmakrogol typ I  
oxid titaničitý (E 171)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Filmom obalené tablety sú balené v PVC/Al blistroch

28, 30, 50, 56, 60, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

MEDOZIL 5 mg: 06/0126/10-S

MEDOZIL 10 mg : 06/0127/10-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17.marca 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 5.novembra 2015

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2023