

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Donepezil Accord 5 mg filmom obalené tablety
Donepezil Accord 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

5 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje: monohydrát donepezílium-chloridu v množstve zodpovedajúcom 5 mg donepezílium-chloridu

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy (98,00 mg)

10 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje: monohydrát donepezílium-chloridu v množstve zodpovedajúcom 10 mg donepezílium-chloridu

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy (196,00 mg)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

5 mg: Biele alebo takmer biele, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom približne 7,14 mm, so skosenou hranou a s vyrytým číslom „5“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

10 mg: Žlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom približne 8,73 mm a s vyrytým číslom „10“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Donepezil Accord je indikovaný na symptomatickú liečbu mierneho až stredne ťažkého stupňa Alzheimerovej demencie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a starší pacienti

Liečba sa začína dávkou 5 mg/deň (dávkovanie raz denne). Dávku 5 mg/deň treba udržiavať minimálne počas jedného mesiaca, aby sa čo najskôr mohli zhodnotiť klinické odpovede na liečbu a aby sa dosiahli rovnovážne koncentrácie donepezílium-chloridu. Následne, po jednomesačnom klinickom hodnotení liečby pri dávkovaní 5 mg/deň, možno zvýšiť dávku Donepezilu Accord na 10 mg/deň (dávkovanie raz denne). Maximálna odporúčaná denná dávka je 10 mg. V klinických štúdiách neboli skúmané dávky vyššie ako 10 mg/deň.

Liečba sa musí začať a musí byť pod dohľadom lekára, ktorý je skúsený v diagnostikovaní a liečbe Alzheimerovej demencie. Diagnóza sa stanovuje podľa prijatých smerníc (t. j. DSM IV, ICD 10). Liečba donepezilom sa má začať iba vtedy, ak je k dispozícii osoba, ktorá sa bude starať o pravidelné

sledovanie užívania lieku pacientom. Pokým existuje terapeutický prospech pre pacienta, môže sa pokračovať v udržiavacej liečbe. Preto sa má klinický prospech donepezilu pravidelne prehodnocovať. Prerušenie liečby treba zvážiť, ak už nie sú prítomné dôkazy o liečebnom účinku. Individuálnu reakciu na donepezil nemožno predvídať.

Po prerušení liečby je vidno postupné oslabenie pozitívnych účinkov Donepezilu Accord.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene:

U pacientov s poškodením funkcie obličiek možno použiť podobný dávkovací režim, nakoľko klírens donepezílium-chloridu nie je ovplyvnený týmto stavom.

Vzhľadom na možnú zvýšenú expozíciu pri miernej až stredne ťažkej poruche funkcie pečene (pozri časť 5.2) sa dávka má zvýšiť na základe individuálnej tolerancie. O pacientoch s ťažkým poškodením pečene neexistujú žiadne údaje.

Pediatrická populácia

Donepezil Accord sa neodporúča pre deti a dospelých mladších ako 18 rokov.

Spôsob podávania

Donepezil Accord sa má užívať perorálne večer tesne pred spaním. V prípade porúch spánku, vrátane nezvyčajných snov, nočných mór alebo nespavosti (pozri časť 4.8), sa má zvážiť podávanie Donepezilu Accord ráno.

4.3 Kontraindikácie

Donepezil Accord je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na donepezílium-chlorid, deriváty piperidínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Užívanie Donepezilu Accord nebolo skúmané u pacientov s ťažkou Alzheimerovou demenciou, inými typmi demencie alebo inými typmi poškodenia pamäte (napr. kognitívne zhoršenie spôsobené vekom).

Anestézia: Donepezil Accord má ako inhibitor cholinesterázy tendenciu zvyšovať svalovú relaxáciu sukcinylcholinového typu počas anestézie.

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 kardiovaskulárny systém: Z dôvodu svojho farmakologického účinku môžu mať inhibitory cholinesterázy vagotonické účinky na srdcovú frekvenciu (napr. bradykardia). Možnosť tohto účinku môže byť špeciálne dôležitá pre pacientov so syndrómom „chorého sínusu“ („sick sinus syndrom“) alebo inými supraventrikulárnymi poruchami srdcového prevodu, ako sinoatriálny alebo atrioventrikulárny blok.

Boli zaznamenané mdloby a záchvaty. Pri vyšetrovaní týchto pacientov treba zvážiť možnosť srdcovej blokády alebo dlhých sínusových páuz.

Vplyv na gastrointestinálny systém: Pacienti so zvýšeným rizikom tvorby vredov, napr. pacienti s anamnézou vredovej choroby alebo pacienti, ktorí súčasne užívajú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), sa majú monitorovať na výskyt symptómov. Klinické štúdie s Donepezilom Accord však

nepreukázali žiadne zvýšenie výskytu peptického vredu ani gastrointestinálneho krvácania v porovnaní s placebom.

Vplyv na urogenitálny systém: Aj keď to nebolo pozorované v klinických štúdiách Donepezilu Accord, cholinomimetiká môžu spôsobiť obštrukciu vývodných močových ciest.

Vplyv na nervový systém:

Záchvaty: predpokladá sa, že cholinomimetiká majú určitý potenciál spôsobovať generalizované kŕče. Záchvaty však môžu byť aj prejavom Alzheimerovej choroby.

Cholinomimetiká môžu mať potenciál exacerbovať alebo indukovať extrapyramidálne príznaky.

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

- V súvislosti s donepezilom bol len vo veľmi zriedkavých prípadoch a najmä u pacientov, ktorým boli súčasne podávané antipsychotiká, hlásený NMS, potenciálne život ohrozujúci stav, ktorý sa prejavuje hypertermiou, svalovou rigiditou, autonómnou instabilitou, poruchami vedomia a zvýšenou sérovou kreatínfosfokinázou. Ďalšie prejavy môžu zahŕňať myoglobínúriu (rhabdomyolýzu) a akútne zlyhanie obličiek.
- Ak sa u pacienta vyvinú prejavy a príznaky svedčiacie o NMS alebo ak sa u neho vyskytne nevysvetliteľná vysoká teplota bez ďalších klinických príznakov NMS, je nutné prerušiť liečbu.

Vplyv na pľúcny systém: Inhibítory cholinesterázy sa majú predpisovať opatrne pacientom s anamnézou astmy alebo obštrukčnej choroby pľúc kvôli ich cholinomimetickým účinkom.

Treba sa vyhnúť súčasnému podávaniu Donepezilu Accord s inými inhibítormi acetylcholinesterázy, agonistami alebo antagonistami cholinergného systému.

Ťažké poškodenie pečene: O pacientoch s ťažkým poškodením pečene neexistujú žiadne údaje.

Úmrtnosť v klinických skúškach cievnej demencie:

Boli uskutočnené tri 6-mesačné štúdie vykonané na jednotlivcoch, ktorí spĺňali kritériá NINDS-AIREN pre pravdepodobnú alebo možnú cievnu demenciu (VaD). Kritériá NINDS-AIREN sú vytvorené na identifikovanie pacientov, ktorých demencia je spôsobená iba cievnymi príčinami, a na to, aby sa vylúčili pacienti s Alzheimerovou chorobou. V prvej štúdii bol výskyt mortality 2/198 (1,0 %) pri dávke 5 mg donepezílium-chloridu, 5/206 (2,4 %) pri dávke 10 mg donepezílium-chloridu a 7/199 (3,5 %) pri placebe. V druhej štúdii bol výskyt mortality 4/208 (1,9 %) pri dávke 5 mg donepezílium-chloridu, 3/215 (1,4 %) pri dávke 10 mg donepezílium-chloridu a 1/193 (0,5 %) pri placebe. V tretej štúdii bol výskyt mortality 11/648 (1,7 %) pri dávke 5 mg donepezílium-chloridu a 0/326 (0 %) pri placebe. Výskyt mortality pre tieto tri VaD štúdie bol po ich skombinovaní v skupine donepezílium-chloridu (1,7 %) číselne vyšší ako v placebo skupine (1,1 %), avšak rozdiel nebol štatisticky významný. Zdá sa, že väčšina úmrtí u pacientov, ktorí užívali donepezílium-chlorid alebo placebo, vzišla z rôznych cievnych príčin, čo sa dá očakávať pri tejto staršej populácii s vlastnou cievnu chorobou. Analýza všetkých závažných nefatálnych a fatálnych cievnych príhod nepreukázala rozdiel vo frekvencii výskytu v skupine užívajúcej donepezílium-chlorid v porovnaní s placebom. V hromadných štúdiách Alzheimerovej choroby (n = 4146) a v spojení týchto štúdií Alzheimerovej choroby s inými štúdiami demencie vrátane štúdií cievnej demencie (celková hodnota n = 6888) stupeň úmrtnosti v skupinách užívajúcich placebo číselne presiahol úmrtnosť v skupinách užívajúcich donepezílium-chlorid.

Upozornenie týkajúce sa pomocných látok:

Tento liek 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

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).

Donepezilium-chlorid a/alebo ktorýkoľvek z jeho metabolitov neinhibuje metabolizmus teofylínu, warfarínu, cimetidínu ani digoxínu u ľudí. Metabolizmus donepezilium-chloridu nie je ovplyvnený súbežným podávaním digoxínu alebo cimetidínu. Štúdie *in vitro* preukázali, že izoenzýmy cytochrómu P450 3A4 a do určitej miery aj 2D6 sa zúčastňujú na metabolizme donepezilu. Štúdie liekových interakcií vykonané *in vitro* ukazujú, že ketokonazol a chinidín, inhibítory CYP3A4, resp. 2D6, inhibujú metabolizmus donepezilu. Preto tieto a iné inhibítory CYP3A4, ako itrakonazol a erytromycín, a inhibítory CYP2D6, ako fluoxetín, môžu inhibovať metabolizmus donepezilu. V štúdiu na zdravých dobrovoľníkoch ketokonazol zvýšil priemerné koncentrácie donepezilu o asi 30 %. Induktory enzýmov, ako rifampicín, fenytoín, karbamazepín a alkohol, môžu znižovať hladiny donepezilu. Keďže rozsah inhibičného alebo indukčného účinku nie je známy, takéto kombinácie liekov treba užívať s opatrnosťou. Donepezilium-chlorid má potenciál interferovať s liekmi s anticholinergickou aktivitou. Tiež existuje možnosť synergickej aktivity so súčasou liečbou, ktorá zahŕňa lieky ako sukcinylcholí, iné nervovosvalové blokátory alebo cholinergické agonisty alebo betablokátory, ktoré majú účinky na srdcový prevod.

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 pre- a postnatálnu toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Donepezil Accord sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

Dojčenie:

Donepezil sa vylučuje do mlieka potkanov. Nie je známe, či sa donepezilium-chlorid vylučuje do ľudského mlieka, a neexistujú štúdie s dojčiacimi matkami. Preto ženy užívajúce donepezil nemajú 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 narušiť schopnosť viesť vozidlo alebo znížiť schopnosť obsluhovať stroje. Donepezil, okrem toho, môže spôsobiť únavu, závraty, svalové kŕče, najmä na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky. Schopnosť pacientov naďalej viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať zložité stroje pri liečbe donepezilom musí vždy pravidelne posudzovať ošetrojúci lekár.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú hnačka, svalové kŕče, únava, nevoľnosť, vracanie a nespavosť. Nežiaduce reakcie zaznamenané viackrát ako len jeden izolovaný prípad sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: 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 ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		bežná nádcha				
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia				
Psychické poruchy		halucinácie** agitovanosť*** agresívne správanie** neobvyklé sny a nočné mory**				zvýšené libido, hypersexualita
Poruchy nervového systému		mdloby* závraty nespavosť	kŕče*	extrapyramídové príznaky	neuroleptický malígný syndróm (NMS)	pleurotonus (Pisa syndróm)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			bradykardia	sinoatriálny blok atrioventrikulárny blok		polymorfná ventrikulárna tachykardia vrátane <i>torsade de pointes</i> ; predĺžený QT interval na elektrokardiogram
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka nauzea	vracanie abdominálne poruchy	gastrointestinálne krvácanie vredy žalúdka a dvanástnika hypersekrécia slín			
Poruchy pečene a žlčových ciest				porucha funkcie pečene vrátane hepatitídy***		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka svrbenie				
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče			rabdomyolýza****	
Poruchy obličiek a močových ciest		inkontinencia moču				
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť hlavy	únava bolesť				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			malé zvýšenie sérovej koncentrácie			

			svalovej kreatínkinázy			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		nehody vrátane pádov				

*Pri vyšetrowaní pacientov na mdloby alebo kŕče treba zväžiť možnosť zástavy srdca alebo dlhé sínusové pauzy (pozri časť 4.4)

**Záznamy o halucináciách, neobvyklých snoch, nočných morách, agitácii a agresívnom správaní ustúpili po znížení dávky alebo vysadení liečby.

***V prípade nez dôvodnenej dysfunkcie pečene treba zväžiť vysadenie Donepezilu Accord.

****Rabdomyolýza bola hlásená ako objavujúca sa nezávisle od neuroleptického malígneho syndrómu a v tesnej časovej súvislosti so začiatkom podávania donepezilu alebo so zvýšením dávky donepezilu.

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 Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Odhadovaná stredná letálna dávka donepezílium-chloridu po podaní jednej perorálnej dávky myšiam je 45 mg/kg a potkanom 32 mg/kg, alebo približne 225- a 160-násobok maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí, ktorá je 10 mg denne. Na zvieratách boli pozorované prejavy cholinergnej stimulácie závislé od dávky a zahŕňali zníženú spontánnu pohyblivosť, polohu na bruchu, tackavú chôdzu, slzenie, klonické záchvaty, oslabené dýchanie, slinenie, miózu, fascikulácie a zníženie teploty povrchu tela.

Predávkovanie inhibítormi cholinesterázy môže vyústiť do cholinergickej krízy charakterizovanej ťažkou nauzeou, vracaním, slinením, potením, bradykardiou, hypotenziou, oslabeným dýchaním, kolapsom a záchvatmi. Možná je aj zvýšená svalová slabosť a môže vyústiť až do smrti, ak sú postihnuté dýchacie svaly.

Ako pri každom predávkovaní, aj v tomto prípade je potrebné zabezpečiť všeobecné podporné opatrenia. Ako antidotum pri predávkovaní Donepezilom Accord možno použiť terciárne anticholinergiká, ako je atropín. Odporúča sa intravenózne atropíniumsulphát titrovaný do nástupu účinku: úvodná dávka 1,0 až 2,0 mg podaná intravenózne s následnými dávkami na základe klinickej odpovede.

Atypické odpovede krvného tlaku a srdcovej frekvencie boli zaznamenané pri iných cholinomimetikách, ak boli podané súbežne s kvartérnymi anticholinergikami, ako je glykopyrolát. Nie je známe, či sa donepezílium-chlorid a/alebo jeho metabolity dajú odstrániť dialýzou (hemodialýzou, peritoneálnou dialýzou alebo filtráciou krvi).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá proti demencii; anticholinesterázy;
ATC kód: N06DA02.

Mechanizmus účinku

Donepezílium-chlorid je špecifický a reverzibilný inhibítor acetylcholinesterázy, dominantnej cholinesterázy v mozgu. Donepezílium-chlorid je *in vitro* viac ako 1 000-krát silnejším inhibítorom tohto enzýmu ako inhibítorom butyrylcholinesterázy, enzýmu, ktorý sa vyskytuje najmä mimo centrálnej nervovej sústavy.

Alzheimerova demencia

U pacientov s Alzheimerovou demenciou, ktorí sa zúčastnili klinických skúšok, podávanie jednotlivých denných dávok Donepezilu Accord 5 mg alebo 10 mg spôsobilo rovnovážnu inhibíciu aktivity acetylcholinesterázy (meranú v membránach erytrocytov) 63,6 % respektíve 77,3 %, pri meraní po užití dávky. Ukázalo sa, že inhibícia acetylcholinesterázy (AChE) donepezílium-chloridom v červených krvinkách zodpovedá zmenám v ADAS-cog, citlivej škále, ktorá skúma vybrané aspekty vedomia. Nebol skúmaný potenciál donepezílium-chloridu ovplyvniť priebeh neuropatológie choroby. Preto sa Donepezil Accord nemôže považovať za liek s vplyvom na progresiu ochorenia.

Účinnosť liečby Alzheimerovej demencie donepezilom bola skúmaná v štyroch placebom kontrolovaných štúdiách (2 z nich trvali 6 mesiacov a 2 trvali 1 rok).

V 6-mesačnom klinickom výskume bola na záver liečby donepezilom vykonaná analýza, v ktorej sa použila kombinácia troch kritérií účinnosti: ADAS-Cog (meranie kognitívneho výkonu), hodnotiaci rozhovor lekára s ošetrovateľom o zmene stavu pacienta (Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input) (hodnotenie globálnej funkcie) a hodnotenie subškálou aktivít každodenného života podľa frekvenčnej stupnice klinickej demencie (Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale) (hodnotenie komunikačných schopností, aktivita doma, záľuby a osobná starostlivosť).

Pacienti, ktorí splnili kritériá uvedené nižšie, boli považovaní za ľudí reagujúcich na liečbu.

Odpoveď = Zlepšenie ADAS-Cog o minimálne 4 body
 Žiadne zhoršenie CIBIC +
 Žiadne zhoršenie v podškále hodnotiacej činnosti každodenného života (Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale)

	% odpovede	
	Celková liečená populácia n=365	Hodnotiteľná populácia n=352
skupina placebo	10 %	10 %
skupina užívajúca 5 mg donepezílium-chloridu	18 %*	18 %*
skupina užívajúca 10 mg donepezílium-chloridu	21 %*	22 %**

* p<0,05

** p<0,01

Donepezil vytvoril štatisticky významné a od dávky závislé zvýšenie percenta pacientov, ktorí boli hodnotení ako ľudia reagujúci na liečbu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú približne 3 až 4 hodiny po perorálnom podaní. Plazmatické koncentrácie a plocha pod krivkou rastú úmerne s veľkosťou dávky. Terminálny polčas rozpadu je približne 70 hodín, takže podanie viacerých jednotlivých denných dávok vyústi do postupného priblíženia sa k rovnovážnemu stavu. Približný rovnovážny stav sa dosahuje

v priebehu 3 týždňov po začatí liečby. Po dosiahnutí rovnovážneho stavu vykazujú plazmatické koncentrácie donepezílium-chloridu a príslušná farmakodynamická aktivita počas dňa malú variabilitu.

Jedlo neovplyvnilo absorpciu donepezílium-chloridu.

Distribúcia

Donepezílium-chlorid je približne na 95 % viazaný na ľudské plazmatické bielkoviny. Väzba aktívneho metabolitu 6-O-desmetyldonepezilu na plazmatické bielkoviny nie je známa. Distribúcia donepezílium-chloridu do rôznych telových tkanív nebola definitívne preskúmaná. Avšak v štúdiu rovnováhy množstiev vykonanej na zdravých mužských dobrovoľníkoch zostalo po 240 hodinách po podaní jednej dávky 5 mg ¹⁴C-značeného donepezílium-chloridu približne 28 % značenej látky nevyhlúčenej. To naznačuje, že donepezílium-chlorid a/alebo jeho metabolity môžu pretrvať v tele dlhšie ako 10 dní.

Biotransformácia/eliminácia

Donepezílium-chlorid sa vylučuje do moču nezmenený, ako aj metabolizovaný systémom cytochrómu P450 na viacero metabolitov, z ktorých nie všetky boli identifikované. Následne po podaní jednej dávky 5 mg ¹⁴C-značeného donepezílium-chloridu bola rádioaktivita v plazme, vyjadrená ako percento podanej dávky, prítomná primárne ako nezmenený donepezílium-chlorid (30 %), 6-O-desmetyldonepezil (11 % - jediný metabolit, ktorý vykazuje aktivitu podobnú donepezílium-chloridu), donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-desmetyldonepezil (7 %) a glukuronidový konjugát 5-O-desmetyldonepezil (3 %). Približne 57 % izotopom značenej látky sa vylúčilo močom (17 % ako nezmenený donepezil), a 14,5 % sa vylúčilo stolicou, čo naznačuje, že biotransformácia a vylučovanie močom sú primárnymi cestami eliminácie. Nie sú žiadne dôkazy naznačujúce enterohepatálnu recirkuláciu donepezílium-chloridu a/alebo ktoréhokolvek z jeho metabolitov.

Plazmatické koncentrácie donepezilu sa znižujú s polčasom približne 70 hodín.

Pohlavie, rasa a anamnéza fajčenia nemajú klinicky významný vplyv na plazmatické koncentrácie donepezílium-chloridu. Farmakokinetika donepezilu sa formálne neštudovala u zdravých starších jedincov ani u pacientov s Alzheimerovou demenciou alebo cievnou demenciou. Stredné plazmatické hladiny u pacientov sa však približne zhodovali s tými, ktoré boli zaznamenané u mladých zdravých dobrovoľníkov.

Pacienti s ľahkým až stredne ťažkým poškodením pečene mali zvýšené rovnovážne koncentrácie donepezilu; strednú AUC o 48 % a stredné C_{max} o 39 % (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Rozsiahle testovania na pokusných zvieratách preukázali, že táto látka spôsobuje málo iných účinkov, ako sú želané farmakologické účinky zodpovedajúce jej pôsobeniu ako cholinergného stimulátora (pozri časť 4.9). Donepezil nie je mutagénny v skúškach mutácií bakteriálnych a cicavčích buniek. Boli pozorované niektoré klastogénne účinky *in vitro* pri koncentráciách zjavne toxických pre bunky a pri vyšších ako 3 000-násobok plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave. Na modeli mikronuklea myši neboli *in vivo* pozorované žiadne klastogénne ani genotoxické účinky. Nebol zaznamenaný žiaden dôkaz o onkogénnom potenciáli v štúdiách dlhodobej karcinogenity na potkanoch alebo myšiach.

Donepezílium-chlorid nemal žiadny účinok na plodnosť potkanov a nebol teratogénny u potkanov a králikov, ale mierne ovplyvnil počet mŕtvo narodených mláďat a prežívanie mláďat krátko po narodení, ak bol podaný gravidným potkanom 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
nízkomolekulová hydroxypropylcelulóza
stearát horečnatý

Obal tablety

5 mg:

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

10 mg:

hypromelóza (E464)
makrogol 400
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)

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

Blister PVC s hliníkovou fóliou a fľaša HDPE s polypropylénovým vrchnákom a tesniacim uzáverom.

Veľkosť balenia:

Fľaša HDPE: 100 tabliet.

Pretlačovacie balenie z PVC/hliníkovej fólie: 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 a 120 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Donepezil Accord 5 mg filmom obalené tablety: 06/0396/10-S
Donepezil Accord 10 mg filmom obalené tablety: 06/0397/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. septembra 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. novembra 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2024