**sp.zn. sukls285222/2025, sp.zn. sukls285223/2025**

# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Darezil 5 mg potahované tablety
Darezil 10 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

5 mg:
Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg donepezil-hydrochloridu, což odpovídá 4,56 mg donepezilu.

Pomocná látka se známým účinkem:
Jedna potahovaná tableta obsahuje 86,69 mg laktózy.

10 mg:
Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg donepezil-hydrochloridu, což odpovídá 9,12 mg donepezilu.

Pomocná látka se známým účinkem:
Jedna potahovaná tableta obsahuje 173,38 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

5 mg: bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 7,0 mm ± 0,2 mm.
10 mg: žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 9,0 mm ± 0,2 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Darezil je indikován k symptomatické léčbě lehké až středně těžké formy Alzheimerovy choroby.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

*Dospělí/Starší osoby:*
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 přípravku Darezil zvýšit na 10 mg/den

(dávkování 1x denně). Maximální denní doporučená dávka je 10 mg. Dávky vyšší než 10 mg/den nebyly v klinických studiích hodnoceny.

Léčba má být zahájena a kontrolována lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou Alzheimerovy demence. Diagnóza má být stanovena na podkladě přijatých doporučení (např. DSM IV, ICD 10). Léčba má být zahájena jen u těch pacientů, kteří mají možnost využít pečovatele (např. rodinného příslušníka), jenž může pravidelně kontrolovat užití léku pacientem. Udržovací léčba má trvat tak dlouho, dokud je zřejmý terapeutický přínos. Proto terapeutický přínos donepezilu má být pravidelně hodnocen. V době, kdy již nelze pozorovat žádný pozitivní účinek léčby, je vhodné zvážit vysazení přípravku. Individuální odpověď pacienta na donepezil nelze předvídat.

Po přerušení léčby lze pozorovat postupné vymizení příznivých účinků léčby přípravkem Darezil.

*Porucha funkce ledvin a jater*
U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno měnit dávkovací režim, protože tyto poruchy nemají na clearance donepezil-hydrochloridu vliv.
Vzhledem k možné zvýšené expozici u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2), je vhodné postupně zvyšovat dávku v závislosti na individuální toleranci pacienta. O léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné údaje.

*Pediatrická populace*
Přípravek Darezil není určen pro děti a dospívající do 18 let.

Způsob podání
Přípravek Darezil 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 Darezil ráno.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, deriváty piperidinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití přípravku Darezil u nemocných s těžkou Alzheimerovou demencí, s jinými typy demence nebo jinými typy poruch paměti (jako např. zhoršení kognitivních funkcí ve stáří) nebylo zkoumáno.

Anestezie: Přípravek Darezil, 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 blokáda.

Vyskytly se také případy epileptických záchvatů a synkop. Při vyšetřování podobných pacientů 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. nekompenzovaným srdečním selháním, nedávným infarktem myokardu, bradyarytmiemi) nebo s poruchami elektrolytů (hypokalemií, hypomagnezemií). Může být vyžadováno klinické monitorování (EKG).

Gastrointestinální onemocnění: Je nutno pozorně sledovat pacienty se zvýšeným rizikem tvorby vředů, např. pacienty s vředovou chorobou v anamnéze nebo pacienty, kteří se v současnosti léčí nesteroidními antirevmatiky (NSAID), 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 onemocnění: Cholinomimetika mohou způsobit obstrukci výtokové části močového měchýře, i když tento účinek nebyl při klinických studiích s donepezilem pozorován.

Neurologická onemocnění: Soudí se, že cholinomimetika mohou do jisté míry vyvolávat generalizované konvulze. Epileptické 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 nestabilitou, 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 má být přerušena.

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

Přípravek Darezil se nemá současně podávat s jinými inhibitory acetylcholinesterázy, popř. s agonisty nebo antagonisty cholinergního systému.

Těžká porucha funkce jater: O léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné údaje.

Mortalita v klinických studiích vaskulární demence
Proběhly 3 šestiměsíční klinické studie s pacienty splňujícími kritéria NINDS-AIREN pro předpokládanou nebo možnou vaskulární demenci. 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 (1,0 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem v dávce 5 mg, 5/206 (2,4 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem v dávce 10 mg a 7/199 (3,5 %) ve skupině s placebem. Ve druhé studii byla mortalita 4/208 (1,9 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem v dávce 5 mg, 3/215 (1,4 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem v dávce 10 mg a 1/193 (0,5 %) ve skupině s placebem. Ve třetí studii byla mortalita 11/648 (1,7 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem v dávce 5 mg a 0/326 (0 %) ve skupině s placebem. Výskyt mortality v těchto 3 studiích vaskulární demence byl 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 byla zřejmě v důsledku nejrůznějších vaskulárních příčin, které lze u této starší populace pacientů se základním vaskulárním onemocněním očekávat. Analýza všech závažných nefatálních i fatálních vaskulárních příhod neprokázala rozdíl v míře výskytu ve skupině s donepezil-hydrochloridem nebo placebem.
Ve sdružených studiích Alzheimerovy choroby (n=4146) a po sdružení těchto studií Alzheimerovy choroby s jinými studiemi demence, včetně studií vaskulární demence (n=6888), převyšoval výskyt mortality numericky ve skupině s placebem výskyt mortality ve skupině s donepezil-hydrochloridem.

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

Donepezil-hydrochlorid ani žádný z jeho metabolitů neinhibuje u člověka metabolismus teofylinu, warfarinu, cimetidinu nebo digoxinu. Stejně tak metabolismus donepezilu není ovlivněn současným podáním digoxinu nebo cimetidinu. Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že na metabolismu donepezilu se účastní izoenzymy cytochromu P450 3A4 a do malé míry i 2D6. Studie lékových interakcí *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 %. Induktory enzymů, jako je rifampicin, fenytoin, karbamazepin nebo alkohol mohou snížit hladiny donepezilu. Protože rozsah inhibičního nebo indukčního účinku není znám, mají být tyto lékové kombinace používány s opatrností. Donepezil-hydrochlorid má schopnost interferovat s léky s anticholinergní aktivitou. Existuje také možnost současného synergního účinku při současné léčbě s léky typu sukcinylcholinu, jinými látkami blokujícími neuromuskulární přenos, cholinergními agonisty nebo betablokátory, které mají vliv na vedení srdečního 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 na zvířatech neprokázaly teratogenní účinek, ale prokázaly peri- a postnatální toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Pokud to není nezbytné, neměl by být přípravek Darezil v těhotenství užíván.

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

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

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

Nežádoucí účinky hlášené ve více případech jsou vyjmenovány v tabulce níže podle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definované jako: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100, < 1/10), méně časté (≥ 1/1,000, < 1/100), vzácné (≥1/10,000, <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** agitovanost** agresivní chování** neobvyklé sny a noční můry** | | | | zvýšené libido, hypersexualita |
| **Poruchy nervového systému** | | Synkopa* závratě insomnie | Konvulze* | Extrapyramidové příznaky | Neuroleptický maligní syndrom | pleurototonus (*Pisa syndrom*) |
| **Srdeční poruchy** | | | Bradykardie | Sinoatriální blokáda, atrioventrikulární blokáda | | Polymorfní komorová tachykardie včetně *torsade de pointes*; prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu |
| **Gastrointestinální poruchy** | Průjem, nauzea | Zvracení, břišní diskomfort | Gastrointestinální krvácení, žaludeční a duodenální vředy, hypersalivace | | | |
| **Poruchy jater a žlučových cest** | | | | Jaterní dysfunkce včetně hepatitidy*** | | |
| **Poruchy kůže a podkožní tkáně** | | Vyrážka, pruritus | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně** | | Svalové křeče | | | Rhabdomyolýza ⸸ | |
| **Poruchy ledvin a močových cest** | | Močová inkontinence | | | | |
| **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace** | Bolest hlavy | Únava<br>bolest | | | | |
| **Vyšetření** | | | Mírné zvýšení koncentrace svalové kreatinkinázy v séru | | | |
| **Poranění, otravy a procedurální komplikace** | | Úrazy včetně pádů | | | | |

*Při vyšetřování pacientů s podezřením na synkopu nebo epileptický záchvat je třeba vzít v úvahu srdeční blokádu nebo dlouhé sinusové pauzy (viz bod 4.4).
**Po hlášení halucinací, neobvyklých snů, nočních můr, agitovanosti a agresivního chování bylo přistoupeno k snížení dávky nebo byla léčba ukončena.
***V případě nevysvětlitelné jaterní dysfunkce je třeba zvážit vysazení přípravku Darezil.
⸸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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

### 4.9 Předávkování

Odhadnutá střední letální dávka donepezil-hydrochloridu po podání jedné perorální dávky je 45 mg/kg u myší a 32 mg/kg u potkanů, což je přibližně 225krát resp. 160krát více než maximální doporučená dávka 10 mg/den u člověka. U zvířat byly pozorovány známky cholinergní stimulace v závislosti na dávce. Patřily k nim redukce spontánních pohybů, poloha vleže na břiše, potácivá chůze, slzení, klonické záškuby, respirační deprese, slinění, mióza, fascikulace a snížená teplota povrchu těla.

Předávkování inhibitory cholinesterázy může vyústit až v cholinergní krizi, k jejímž charakteristickým projevům patří těžká nauzea, zvracení, slinění, pocení, bradykardie, hypotenze, respirační deprese, kolaps a konvulze. Může se objevit zvýšená 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 přípravkem Darezil 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. glykopyrronium-bromidem, byly popsány atypické reakce krevního tlaku a srdeční frekvence. Není známo, zda lze donepezil-hydrochlorid a/nebo jeho metabolity odstranit dialýzou (hemodialýzou, peritoneální dialýzou nebo hemofiltrací).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Alzheimerova choroba
U pacientů s Alzheimerovou chorobou, kteří se zúčastnili klinických studií, způsobilo podávání dávek 5 mg nebo 10 mg donepezilu jednou denně ustálenou inhibici aktivity acetylcholinesterázy (měřeno v membránách erytrocytů) o 63,6 % a 77,3 %; tyto hodnoty byly naměřeny po podání dávky. Bylo zjištěno, že inhibice acetylcholinesterázy (AChE) v erytrocytech donepezil-hydrochloridem koreluje se změnami v ADAS-Cog, což je citlivá stupnice používaná k hodnocení paměti. Schopnost donepezil-hydrochloridu ovlivnit základní neuropatologické změny nebyla sledována. Nelze tedy říci, že by donepezil měl nějaký vliv na postup základní choroby.

Účinnost léčby Alzheimerovy choroby byla sledována ve 4 placebem kontrolovaných studiích s donepezilem - dvou šestiměsíčních a dvou ročních.

Po ukončení 6měsíční klinické studie byla zhodnocena účinnost léčby donepezilem za použití 3 kriterií: ADAS-Cog (měřítko kognitivních funkcí), měřítko globálních funkcí - CIBIC *(the Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input*) a vyhodnocení denních aktivit - ADLSCD (*the Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia rating Scale* - měřítko posuzující společenské vztahy, domov, koníčky a péči o sebe sama).

Pacienti, kteří splnili níže uvedená kritéria, byli posuzováni jako respondéři.

Schopnost reagovat = zlepšení ADAS-Cog nejméně o 4 body
Žádné zhoršení v globálních funkcích podle CIBIC+
Žádné zhoršení v denních aktivitách
Náhrada za ratingové stupnice klinické demence

| | **% schopnost reagovat** | |
|---|---|---|
| | **Pacienti (n=365)** | **Počet vyhodnotitelných pacientů (n=352)** |
| Skupina s placebem | 10 % | 10 % |
| Skupina s donepezilem v dávce 5 mg | 18 %* | 18 %* |

| | | |
|---|---|---|
| Skupina s donepezilem v dávce 10 mg | 21 %* | 22 %** |

* p <0,05
** p <0,01

Donepezil způsobil statisticky významné, na dávce závislé zvýšení procenta pacientů, 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 hodnocena. Přesto při studii hmotnostní bilance, která byla provedena u zdravých dobrovolníků (mužů), nebylo 240 hodin po aplikaci jednorázové dávky 5 mg $^{14}C$ značeného donepezil-hydrochloridu zachyceno přibližně 28 % radiofarmaka. To znamená, že donepezil-hydrochlorid a/nebo jeho metabolity mohou zůstávat v těle déle než 10 dní.

Biotransformace/Eliminace
Donepezil-hydrochlorid je vylučován močí v nezměněném stavu a biotransformován systémem cytochromu P450 na různé metabolity, z nichž ne všechny byly dosud identifikovány. Po podání jedné dávky 5 mg donepezil-hydrochloridu značeného $^{14}C$ 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 eliminace jsou biotransformace a vylučování močí. Nejsou k dispozici žádné průkazy naznačující enterohepatální recirkulaci donepezil-hydrochloridu anebo kteréhokoli z jeho metabolitů.

Plazmatické koncentrace donepezilu klesají s poločasem přibližně 70 hodin.

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

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater byly zjištěny vyšší ustálené plazmatické koncentrace donepezilu; průměrná AUC o 48 % a průměrný $C_{max}$ o 39 % (viz bod 4.2).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Rozsáhlé testování na laboratorních zvířatech 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 není mutagenní v testech genových mutací na bakteriálních ani savčích buňkách. Určité klastogenní účinky byly pozorovány *in vitro* při koncentracích evidentně toxických pro buňky a převyšujících více než 3 000krát plazmatické koncentrace v ustáleném stavu. *In vivo* nebyly pozorovány žádné klastogenní ani genotoxické účinky v testu mikrojader u myší. V dlouhodobých studiích kancerogenity u potkanů ani myší nebyl prokázán onkogenní potenciál.

Donepezil-hydrochlorid neměl žádný vliv na fertilitu 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 dávka u člověka (viz bod 4.6).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Tableta:
monohydrát laktózy
mikrokrystalická celulóza
hyprolóza
magnesium-stearát
kukuřičný škrob

Potahová vrstva:
mastek
makrogol 400
hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
žlutý oxid titaničitý (E 172) (jen 10mg potahovaná tableta)

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou balené v průhledném PVC + PVdC / Al blistru.

Potahované tablety přípravku Darezil jsou dodávány v baleních obsahujících:
5 mg: 28 nebo 56 potahovaných tablet
10 mg: 28, 56 nebo 98 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ARDEZ Pharma, spol. s.r.o.
V Borovičkách 278
252 26 Kosoř
Česká republika

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNI ČÍSLA

5 mg: 06/228/19-C
10 mg: 06/229/19-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 4. 2021
Datum posledního prodloužení registrace: 20. 10. 2026

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 10. 2026