Sp. zn. sukls218153/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Donepezil SaneXcel 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 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.

Donepezil SaneXcel 10 mg potahované tablety jsou žluté, kulaté, bikonvexní o průměru 9,0 mm ± 0,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Donepezil SaneXcel tablety je indikován k symptomatické léčbě lehké až středně těžké formy Alzheimerovy demence.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí/Starší osoby:
Léčba se zahajuje dávkou 5 mg/den (dávkování 1x denně). Přípravek Donepezil SaneXcel 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 SaneXcel ráno. 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 Donepezil SaneXcel 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 donepezilem má být zahájena pouze tehdy, je-li k dispozici pečovatel, který bude u pacienta pravidelně dohlížet na užívání léku. Udržovací léčba může pokračovat tak dlouho, dokud je u pacienta zřejmý terapeutický přínos. Proto klinický přínos donepezilu má být

pravidelně přehodnocován. V době, kdy již nelze pozorovat žádný pozitivní účinek léčby, je třeba zvážit vysazení přípravku. Individuální odpověď na donepezil nelze předvídat.
Po vysazení léčby lze pozorovat postupné vymizení příznivých účinků léčby přípravkem Donepezil SaneXcel.

Porucha funkce ledvin a jater:
U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno měnit dávkovací režim, protože clearance donepezil-hydrochloridu není touto poruchou ovlivněna.
Vzhledem k možné zvýšené expozici u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2), je vhodné zvyšování dávky provádět v závislosti na individuální toleranci pacienta. O léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné údaje.

Pediatrická populace
Přípravek Donepezil SaneXcel se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících do 18 let.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Anestezie: Přípravek Donepezil SaneXcel, jakožto inhibitor cholinesterázy, může během anestezie prohloubit svalovou relaxaci navozenou podáním sukcinylcholinu.

Kardiovaskulární onemocnění: Vzhledem ke svému farmakologickému účinku mohou mít inhibitory cholinesterázy vagotonický účinek na srdeční frekvenci (např. bradykardie). Možnost tohoto účinku je obzvláště důležitá u pacientů se *„sick sinus syndromem“* nebo jinými formami poruch supraventrikulárního vedení, jako je sinoatriální nebo atrioventrikulární blok.

Vyskytly se také případy synkopy a epileptických záchvatů. 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 bod 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 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: Epileptické záchvaty: Předpokládá 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; byl velmi vzácně hlášen v souvislosti s užíváním donepezilu, zejména u pacientů současně užívajících antipsychotika. Mezi další příznaky mohou patřit myoglobinurie (rabdomyolýza) a akutní renální selhání. 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 Donepezil SaneXcel se nemá podávat současně s jinými inhibitory acetylcholinesterázy, 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), byl výskyt mortality numericky vyšší ve skupině s placebem než ve skupině s donepezil-hydrochloridem.

Laktóza
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. Metabolismus donepezilu není ovlivněn současným podáním digoxinu nebo cimetidinu. Ve studiích in vitro bylo prokázáno, že na

metabolismu donepezilu se účastní izoenzymy cytochromu P 450 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 průměrnou 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 pre- a postnatální toxicitu (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Potenciální riziko pro člověka není známo.
Pokud to není zcela nezbytné, nemá být přípravek Donepezil SaneXcel 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, svalové křeče, únava, nauzea, zvracení a insomnie.

Nežádoucí účinky hlášené ve více než v ojedinělých případech jsou uvedeny níže v tabulce 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	Epileptické záchvaty*	Extrapyrami-dové příznaky	Neuroleptický maligní syndrom	Pleurototonus (Pisa syndrom)
Srdeční poruchy			Bradykardie	Sino-atriální blok, Atrioventrikulární blok		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			Rhabdomyo-lýza ⅄	
Poruchy ledvin a močových cest		Močová inkontinence				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest hlavy	Únava Bolest				

Vyšetření			Mírné zvýšení koncentrace svalové kreatinkinázy v séru			
Poranění a otravy		Úrazy včetně pádů				

* Při vyšetřování pacientů s podezřením na synkopu nebo epileptický záchvat je třeba vzít v úvahu srdeční blok 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 Donepezil SaneXcel.
⍋ 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
email: 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 225násobek resp. 160násobek maximální doporučené dávky 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 konvulze, 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 Donepezil SaneXcel. 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.

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

Alzheimerova demence
U pacientů s Alzheimerovou demencí, kteří se zúčastnili klinických studií, způsobilo podávání dávek 5 mg nebo 10 mg donepezilu jednou denně ustálenou inhibici aktivity acetylcholinesterázy (měřeno v membránách erytrocytů) o 63,6 %, resp. 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 průběh základní neuropatologické změny nebyla hodnocena. Nelze tedy říci, že by donepezil měl nějaký vliv na postup základní choroby.

Účinnost léčby 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), CIBIC (*the Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input*, měřítko globálních funkcí) a 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.

Odpověď = zlepšení v kognitivních funkcích ADAS-Cog nejméně o 4 body
Žádné zhoršení v globálních funkcích CIBIC+
Žádné zhoršení v denních aktivitách podle ADLSCD

	Odpověď v %	
	ITT populace n=365	Hodnotitelná populace 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 SaneXcel 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. Terminální eliminační 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 léčby. 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 anebo jeho metabolity mohou zůstávat v organismu 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 donepezilu nebyla formálně hodnocena u zdravých starších jedinců ani u pacientů s Alzheimerovou nebo vaskulární demencí. Přesto průměrné 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 sloučenina 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

jiné genotoxické účinky v testu mikrojader u myší. V dlouhodobých studiích kancerogenity u potkanů ani myší nebyl prokázán žádný onkogenní potenciál.

Donepezil-hydrochlorid neměl žádný vliv na fertilitu u potkanů a nebyl teratogenní u potkanů ani králíků, ale měl mírný vliv na počet mrtvě narozených plodů a přežití mláďat v raném postnatálním období, 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)

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 přípravku Donepezil SaneXcel jsou dodávány v blistrech obsahujících 28 potahovaných tablet, balených v průhledném PVC/PVDC/Al blistru.

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

J.J. Bishop Health a.s.
Rybná 682/14
Staré Město, 110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNI ČÍSLA

06/441/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 3. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 3. 2026