

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Donepezil Sandoz 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje donepezilum 10 mg (jako donepezili hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 38 mg monohydrátu laktosy a 0,4 mg sójového lecitinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žlutá, kulatá potahovaná tableta s půlicí rýhou, o průměru 9 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Donepezil je indikován k symptomatické léčbě mírné až středně závažné Alzheimerovy choroby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a pacienti vyššího věku:

Léčba se zahajuje dávkou 5 mg denně (podává se jednou denně). Dávka 5 mg denně se udržuje nejméně po dobu jednoho měsíce, aby bylo možné stanovit nejčasnější klinickou odpověď na léčbu a dosáhnout rovnovážných koncentrací donepezil-hydrochloridu. Po klinickém zhodnocení měsíc trvající léčby dávkou 5 mg denně se dávka může zvýšit na 10 mg denně (v jediné denní dávce). Maximální doporučená denní dávka je 10 mg. Dávky vyšší než 10 mg denně nebyly v klinických studiích sledovány.

Je třeba, aby léčbu zahájil a měl ji pod dohledem lékař, který má zkušenosti s diagnostikou a terapií Alzheimerovy choroby. Diagnózu je nutno stanovit v souladu se schválenými postupy (např. DSM IV, ICD 10). Léčba donepezilem se zahájí pouze, jestliže je k dispozici pečovatel, který bude pravidelně monitorovat, zda pacient lék správně užívá. Udržovací léčba může pokračovat tak dlouho, dokud je pro pacienta terapeuticky přínosná. Proto je třeba klinický přínos donepezilu pravidelně hodnotit. Jestliže již nelze prokázat terapeutický účinek, je nutné zvážit přerušení terapie. Individuální reakci na donepezil není možné předvídat.

Po přerušení léčby je pozorován postupný ústup příznivých účinků donepezilu.

Porucha funkce ledvin a jater:

Podobné dávkovací schéma lze použít při poruše funkce ledvin, protože při ní clearance donepezilu není ovlivněna.

Vzhledem k možné zvýšené expozici u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater (viz bod 5.2) by měla být dávka zvyšována postupně v závislosti na individuální snášenlivosti pacienta. O léčbě pacientů se závažnou poruchou funkce jater neexistují žádné údaje.

Děti a dospívající:

Nedoporučuje se podávat donepezil dětem a dospívajícím mladším než 18 let.

Způsob podání

Potahovaná tableta 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 Sandoz ráno.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na piperidinové deriváty, sóju, burské ořechy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití donepezilu u pacientů s těžkou Alzheimerovou chorobou, jinými typy demence nebo jinými typy poruchy paměti (např. snížení kognitivních funkcí související s věkem) nebylo sledováno.

Anestézie:

Je pravděpodobné, že donepezil jakožto inhibitor cholinesterázy prohloubí sukcynylcholinový typ svalové relaxace v průběhu anestézie.

Kardiovaskulární poruchy:

Na základě svého farmakologického působení mohou mít inhibitory cholinesterázy vagotonické účinky na tepovou frekvenci (např. vyvolat bradykardii). Možnost tohoto účinku může být obzvlášť významná u pacientů se „sick sinus syndromem“ nebo s jinými poruchami supraventrikulárního vedení, např. se sinoatriální nebo atrioventrikulární blokádou.

Byly popsány synkopy a křeče. Při vyšetřování takových pacientů je třeba vzít v úvahu možnost blokády převodu anebo dlouhé sinusové pauzy.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QTc intervalu a torsade de pointes (viz body 4.5 a 4.8). Opatrnost se doporučuje u pacientů s preexistujícím prodloužením QTc intervalu nebo prodloužením QTc intervalu v rodinné anamnéze, u pacientů léčených přípravky ovlivňujícími QTc interval nebo u pacientů s relevantním preexistujícím srdečním onemocněním (např. nekompenzovaným srdečním selháním, nedávným infarktem myokardu, bradyarytmiemi) nebo s poruchami elektrolytů (hypokalemií, hypomagnezemií). Může být vyžadováno klinické monitorování (EKG).

Gastrointestinální poruchy:

Pacienty se zvýšeným rizikem tvorby vředů, např. pacienty s vředovou chorobou v anamnéze anebo pacienty současně léčené nesteroidními antiflogistiky (NSAID), je třeba monitorovat ohledně příznaků. Klinické studie s donepezilem však nenalezly zvýšení incidence ani peptických vředů, ani gastrointestinálního krvácení ve srovnání s placebem.

Urogenitální poruchy:

Cholinomimetika mohou vyvolat poruchu vyprazdňování močového měchýře, v klinických studiích s donepezilem to však pozorováno nebylo.

Neurologické poruchy:

Křeče: Předpokládá se, že cholinomimetika mají určitý potenciál vyvolávat generalizované křeče. Křeče však mohou představovat i projev Alzheimerovy choroby.

Cholinomimetika mohou mít i schopnost aktivovat nebo vyvolat extrapyramidové příznaky.

Neuroleptický maligní syndrom:

NMS (neuroleptický maligní syndrom) 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 (rhabdomyolýza) a akutní renální selhání. Pokud se u pacienta objeví příznaky NMS, nebo pokud se objeví nevysvětlitelná horečka bez dalších příznaků NMS, léčba by měla být přerušena.

Plicní poruchy:

Pro své cholinomimetické účinky se inhibitory cholinesterázy mají předepisovat opatrně pacientům s astmatem nebo s chronickou obstrukční plicní nemocí v anamnéze.

Je třeba vyhnout se podávání donepezilu současně s jinými inhibitory cholinesterázy, a s cholinergními agonisty nebo antagonisty.

Závažná porucha funkce jater:

O použití u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje.

Mortalita v klinických studiích vaskulární demence:

Tři šestiměsíční klinické studie byly provedeny u pacientů odpovídajících kritériím NINDS-AIREN pro pravděpodobnou nebo možnou vaskulární demenci (VaD). Kritéria NINDS-AIREN jsou určena pro zjištění pacientů, jejichž demence je pravděpodobně vyvolána pouze cévními příčinami, a k vyloučení pacientů s Alzheimerovou chorobou. V první studii byla mortalita po 5 mg donepezil-hydrochloridu 2/198 (1 %), po donepezil-hydrochloridu 10 mg 5/206 (2,4 %) a po placebo 7/199 (3,5 %). Ve druhé studii byla mortalita po 5 mg donepezil-hydrochloridu 4/208 (1,9 %), po donepezil-hydrochloridu 10 mg 3/215 (1,4 %) a po placebo 1/193 (0,5 %). Ve třetí studii byla mortalita po 5 mg donepezil-hydrochloridu 11/648 (1,7 %) a po placebo 0/326 (0 %). Mortalita ve všech třech VaD-studiích při souhrnném hodnocení skupin s donepezil-hydrochloridem (1,7 %) byla numericky vyšší než ve skupinách s placebem (1,1 %), rozdíl však nebyl statisticky významný. Většina úmrtí pacientů, užívajících donepezil-hydrochlorid, byla nejspíše způsobena různými cévními příčinami, které se dají očekávat u této populace starších pacientů se základním cévním onemocněním. Analýza všech vážných nefatálních a fatálních cévních příhod nenalezla rozdíl jejich výskytu ve skupině s donepezil-hydrochloridem oproti skupině s placebem.

Ve sloučených studiích s Alzheimerovou chorobou (n = 4146) a po sloučení těchto studií s Alzheimerovou chorobou se studiemi jiných demencí včetně vaskulární demence (souhrnné n = 6888) mortalita placebových skupin numericky převýšila mortalitu ve skupinách s donepezil-hydrochloridem.

Laktosa a glukosa:

Přípravek Donepezil Sandoz potahované tablety obsahuje laktosu a kukuřičný škrob (zdroj glukosy). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, s vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy tento přípravek nemají užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U donepezilu byly hlášeny případy prodloužení QTc intervalu a torsade de pointes. Při užívání donepezilu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval,

se doporučuje opatrnost a může být vyžadováno klinické monitorování (EKG). Patří sem například:
Antiarytmika třídy IA (např. chinidin)
Antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol)
Některá antidepresiva (např. citalopram, escitalopram, amitriptylin)
Jiná antipsychotika (např. deriváty fenothiazinu, sertindol, pimoqid, ziprasidon)
Některá antibiotika (např. klarithromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin)

Donepezil-hydrochlorid samotný ani kterýkoli jeho metabolit neinhibuje u člověka metabolismus theofylinu, warfarinu, cimetidinu anebo digoxinu. Metabolismus donepezil-hydrochloridu není ovlivněn současným podáváním digoxinu nebo cimetidinu. Studie in vitro ukázaly, že izoenzym 3A4 a v menší míře izoenzym 2D6 cytochromu P450 zasahují do metabolismu donepezilu. Studie lékových interakcí, provedené in vitro ukazují, že ketokonazol (inhibitor CYP3A4) a chinidin (inhibitor 2D6) inhibují metabolismus donepezilu. Proto tyto a jiné inhibitory CYP3A4, jako např. itrakonazol a erythromycin, a inhibitory CYP3A6, jako např. fluoxetin, by mohly metabolismus donepezilu inhibovat. Ve studii se zdravými dobrovolníky ketokonazol zvýšil průměrné koncentrace donepezilu zhruba o 30 %. Enzymové induktory, např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin a alkohol, mohou hladiny donepezilu snížit. Protože intenzita inhibičního ani indukčního účinku není známa, je třeba používat kombinaci s těmito látkami opatrně. Donepezil-hydrochlorid může interferovat s léky, které mají anticholinergní účinnost. Existuje také možnost synergického působení při současné terapii léčivy jako je např. sukcynylcholin, jiná léčiva blokující nervosvalovou ploténku, cholinergní agonisté nebo beta-sympatolytika, ovlivňující vedení v srdci.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Adekvátní údaje o podávání donepezilu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Ve studiích na zvířatech nebyly nalezeny teratogenní účinky, ale byla zjištěna pre- a postnatální toxicita (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Přípravek Donepezil Sandoz by se během těhotenství neměl podávat, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení:

U potkanů se donepezil vylučuje do mléka. Není známo, zda se donepezil-hydrochlorid vylučuje do mateřského mléka u člověka, a nejsou k dispozici studie u kojících žen. Proto ženy užívající donepezil nemají kojit.

Fertilita:

Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3), nicméně nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje týkající se účinků na fertilitu u lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

Demence může schopnost řídit a schopnost obsluhovat stroje porušit. Mimoto může donepezil vyvolat únavu, závratě a svalové křeče, zejména na začátku léčby nebo při zvýšení dávek. U pacienta léčeného donepezilem má ošetřující lékař rutinně hodnotit schopnost pokračovat v řízení motorového vozidla nebo obsluhovat složité stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky jsou průjem, svalové křeče, únava, nauzea, zvracení, bolest hlavy a nespavost.

Nežádoucí účinky popisované častěji, než v ojedinělých případech jsou uvedeny níže, a to podle orgánových systémů a podle frekvence výskytu.

Frekvence výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence „není známo“
Infekční a parazitární onemocnění		Nachlazení				
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie				
Psychiatrické poruchy		Halucinace** Agitovanost* Agresivní chování** Abnormální sny a noční můry**				Zvýšené libido, hypersexualita
Poruchy nervového systému		Synkopa* Závratě Insomnie	Křeče*	Extrapyramidové příznaky	Neuroleptický maligní syndrom	Pleurotonus (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 Abdominální poruchy	Gastrointestinální krvácení Žaludeční a duodenální vředy Hypersalivace			
Poruchy jater a žlučových cest				Dysfunkce jater, včetně hepatitidy***		
Poruchy kůže a podkoží		Vyrážka Pruritus				
Poruchy svalové a kosterní soustavy a		Svalové křeče			Rhabdomyolýza****	

pojivové tkáně						
Poruchy ledvin a močových cest		Inkontinence moči				
Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Bolest hlavy	Únava Bolest				
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jiné			Mírné zvýšení koncentrace svalové kreatinkinázy v séru			
Poranění a otravy		Úrazy včetně pádů				

*U pacientů vyšetřovaných pro synkopy nebo křeče je třeba mít na mysli možnost srdeční blokády nebo dlouhé sinusové pauzy (viz bod 4.4).

**Popsané případy halucinací, abnormálních snů, nočních můr, agitovanosti a agresivního chování se upravily po snížení dávek nebo přerušení léčby.

***U pacientů s neobjasněnou poruchou jaterních funkcí je třeba uvážit vysazení donepezilu.

****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/nezadouciciucinky

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 jednorázovém perorálním podání je u myši 45 mg/kg, u potkanů 32 mg/kg, čili přibližně 225 resp. 160násobek maximální doporučené dávky pro člověka 10 mg denně.

Příznaky:

U zvířat byly pozorovány známky na dávce závislé cholinergní stimulace – redukce spontánních pohybů, nehnuté natažení vleže na břiše, vrávorání, slzení, klonické křeče, deprese dechu, slinění, mioza, fascikulace a snížení teploty tělesného povrchu.

Předávkování inhibitory cholinesterázy může vyvolat cholinergní krizi charakterizovanou silnou nauzeou, zvracením, sliněním, pocením, bradykardií, hypotenzí, depresí dechu, kolapsem a křečemi. Může se vyvinout zvyšující se svalová slabost, která může mít letální zakončení, pokud je postiženo dýchací svalstvo.

Terapie:

Tak jako při každém předávkování je třeba použít obecná podpůrná opatření. Jako antidotum při předávkování donepezilu je možno použít terciární anticholinergika, např. atropin. Doporučuje se intravenózní aplikace atropin-sulfátu titrovaná podle účinku: úvodní dávka 1,0 až 2,0 mg intravenózně a pak další dávky podle klinické odpovědi. Byly popsány atypické reakce krevního tlaku a tepové

frekvence při podávání jiných cholinomimetik současně s kvartérními anticholinergiky, např. s glykopyrolátem. Není známo, zda se donepezil a/nebo jeho metabolity dají 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 má *in vitro* 1000krát vyšší inhibiční účinek na tento enzym než na butyrylcholinesterázu, tj. na enzym vyskytující se převážně mimo centrální nervový systém.

U pacientů s Alzheimerovou chorobou, kteří se účastnili klinických studií, způsobilo podávání donepezil-hydrochloridu v jedné denní dávce 5 mg nebo 10 mg ustálenou inhibici acetylcholinesterázové aktivity (měřené na membránách erytrocytů) o 63,6 % resp. o 77,3 % (při stanovení po aplikaci dávky). Bylo zjištěno, že inhibice acetylcholinesterázy (AChE) donepezil-hydrochloridem v erytrocytech byla v korelaci se změnami ADAS-Cog, citlivé stupnice při vyšetřování vybraných kognitivních aspektů. Schopnost donepezil-hydrochloridu ovlivnit průběh základního neuropatologického děje studována nebyla. Proto se donepezil nedá považovat za látku, která by měla jakýkoli vliv na progresi choroby.

Účinnost léčby Alzheimerovy choroby donepezilem byla sledována ve čtyřech studiích kontrolovaných placebem; 2 studie trvaly 6 měsíců, 2 studie 1 rok.

Po ukončení 6měsíční klinické studie byla zhodnocena analýza léčby donepezil-hydrochloridem za použití 3 kritérií účinnosti: ADAS-Cog (měřítko kognitivních funkcí), Měřítko globálních funkcí CIBIC+ (Clinician Interview-Based Impression of Change in Caregiver Input) a Vyhodnocení denních aktivit (the Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale - měřítko posuzující společenské vztahy, domov, koníčky a péči o sebe sama).

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

Odpověď =

Zlepšení ADAS-Cog alespoň o 4 body

Bez zhoršení CIBIC+

Bez zhoršení "Activities of Daily Living Subscale" základní škály "Clinical Dementia rating Scale"

	% odpovědi	
	Soubor „Intent to treat“ n = 365	Hodnotitelný soubor n = 352
Placebová skupina	10 %	10 %
Donepezil-hydrochlorid, 5 mg	18 % *	18 % *
Donepezil-hydrochlorid, 10 mg	21 % *	22 % **

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Maximálních hladin v plazmě je dosaženo přibližně za 3 až 4 hodiny po perorálním podání. Plazmatické koncentrace i plocha pod křivkou se zvyšují úměrně k dávce. Terminální poločas je přibližně 70 hodin, takže opakované podávání jednou denně má za následek postupné dosažení rovnovážného stavu. Přibližného rovnovážného stavu je dosaženo do 3 týdnů po zahájení léčby. Po dosažení rovnovážného stavu, vykazují plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu a s tím související farmakodynamická aktivita v průběhu dne jen malé výkyvy. Jídlo nemělo na vstřebávání donepezil-hydrochloridu žádný vliv.

Distribuce:

Donepezil-hydrochlorid je zhruba z 95 % vázán na plazmatické proteiny. Podíl vazby aktivního metabolitu 6-O-demethyldonepezilu na plazmatické proteiny není znám. Distribuce donepezil-hydrochloridu do různých tělesných tkání nebyla definitivně prostudována. Přesto při bilanční studii, 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 zůstat v organismu déle než 10 dní.

Biotransformace/eliminace:

Donepezil-hydrochlorid se vylučuje močí jak v nezměněné formě, tak metabolizován působením systému cytochromu P450 na řadu metabolitů, z nichž nebyly všechny identifikovány. Po podání jedné dávky 5 mg ^{14}C značeného donepezil-hydrochloridu byla radioaktivita plazmy – vyjádřená jako procento podané dávky – přítomna hlavně ve formě nezměněného donepezil-hydrochloridu (30 %), 6-O-demethyldonepezilu (11 % – jediný metabolit s účinností podobnou jako donepezil-hydrochlorid), donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-demethyldonepezil (7 %) a glukuronidový konjugát 5-O-demethyldonepezilu (3 %). Přibližně 57 % celkové podané radioaktivity bylo nalezeno v moči (17 % jako nezměněný donepezil) a 14,5 % ve stolici, což naznačuje, že biotransformace a exkrece močí představují primární eliminační cesty. Nejsou k dispozici žádné důkazy, které by svědčily pro enterohepatální cirkulaci donepezilu a/nebo kteréhokoli z jeho metabolitů.

Plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu klesají s poločasem přibližně 70 hodin.

Pohlaví, rasa ani anamnéza kuřáctví nemají na plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu klinicky významný vliv. Farmakokinetika donepezilu nebyla formálně studována u zdravých starších osob, ani u pacientů s Alzheimerovou chorobou nebo vaskulární demencí. Přesto jsou průměrné plazmatické hladiny u pacientů téměř shodné s plazmatickými hladinami u mladých zdravých dobrovolníků.

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater byly hladiny donepezilu za rovnovážného stavu zvýšeny; průměrná AUC o 48 % a průměrná C_{max} o 39 % (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Rozsáhlé zkoušení na pokusných zvířatech ukázalo, že tato látka nemá prakticky žádné jiné účinky než předpokládané farmakologické účinky plynoucí ze skutečnosti, že se jedná o cholinergní stimulátor (viz bod 4.9). Donepezil není mutagenní v testech s bakteriemi ani se savčími buňkami. Některé klastogenní účinky se objevily *in vitro* v koncentracích, pro buňky zřetelně toxických, a převyšujících více než 3000násobně rovnovážné plazmatické koncentrace *in vivo*. V dlouhodobých studiích karcinogenity nebyly ani u potkanů, ani u myši nalezeny průkazy onkogenního potenciálu.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokryсталická celulóza
Monohydrát laktózy
Kukuřičný škrob
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

polyvinylalkohol
mastek
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350
sójový lecitin
žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky
6 měsíců po prvním otevření HDPE lahvičky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr
Velikosti balení 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1 nebo 120 potahovaných tablet

HDPE lahvička se šroubovacím PP nebo HDPE uzávěrem
Velikost balení 100 nebo 250 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Donepezil Sandoz 10 mg potahované tablety: 06/534/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 09. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 12. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 6. 2026