SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Donepezil SaneXcel 10 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 10 mg donepezílium-chloridu, čo zodpovedá 9,12 mg donepezilu.

Pomocná látka so známym účinkom:
173,38 mg laktózy v jednej filmom obalenej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Donepezil SaneXcel 10 mg sú žlté, okrúhle a bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom 9,0 mm ± 0,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Donepezil SaneXcel je indikovaný na symptomatickú liečbu miernej až stredne závažnej Alzheimerovej demencie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí/staršie osoby:
Liečba sa začína dávkou 5 mg/deň (dávkovanie jedenkrát denne). Donepezil SaneXcel sa má užívať perorálne, večer, tesne pred spaním. V prípade porúch spánku vrátane abnormálnych snov, nočných môr alebo insomnie (pozri časť 4.8) sa môže zvážiť užívanie Donepezilu SaneXcel ráno. Dávka 5 mg/deň sa má udržiavať aspoň jeden mesiac, aby sa mohla čo najskôr zhodnotiť klinická odpoveď na liečbu a aby sa dosiahli rovnovážne koncentrácie donepezílium-chloridu. Po klinickom zhodnotení účinku jednomesačnej liečby dávkou 5 mg/deň sa môže dávka Donepezilu SaneXcel zvýšiť na 10 mg/deň (dávkovanie jedenkrát denne). Maximálna odporúčaná denná dávka je 10 mg. Dávky vyššie ako 10 mg/deň sa v klinických skúšaniach neskúmali.

Liečbu sa má začať a sledovať lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe Alzheimerovej demencie. Diagnóza sa má stanoviť podľa prijatých odporúčaní (t. j. DSM IV, ICD 10). Liečba donepezilom sa má začať iba vtedy, ak je k dispozícii opatrovateľ, ktorý bude pravidelne kontrolovať užívanie lieku pacientom. Udržiavacia liečba môže pokračovať dovtedy, kým má terapeutický prínos pre pacienta. Klinický prínos liečby donepezilom sa má preto pravidelne prehodnocovať. Ak už nie sú prítomné dôkazy o liečebnom účinku, má sa zvážiť ukončenie liečby. Individuálnu odpoveď na liečbu donepezilom nie je možné predvídať.

Po prerušení liečby dochádza k postupnému znižovaniu priaznivých účinkov liečby Donepezilom SaneXcel.

Porucha funkcie obličiek a pečene:
Podobný režim dávkovania sa môže použiť u pacientov s poruchou funkcie obličiek, keďže táto porucha nemá vplyv na klírens donepezílium-chloridu.
Z dôvodu možného zvýšenia expozície pri miernej až stredne závažnej poruche funkcie pečene (pozri časť 5.2), sa má zvyšovanie dávky uskutočňovať podľa individuálnej znášanlivosti. K dispozícii nie sú žiadne údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia:
Donepezil SaneXcel sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Použitie Donepezilu SaneXcel u pacientov so závažnou Alzheimerovou demenciou, s inými typmi demencie alebo inými typmi poškodenia pamäti (napr. zníženie kognitívnych funkcií súvisiace s vekom) sa neskúmalo.

Anestézia: Donepezil SaneXcel, ako inhibítor cholínesterázy, má počas anestézie tendenciu zvyšovať svalovú relaxáciu navodenú podaním sukcinylcholínu.

Kardiovaskulárne ochorenia: Z dôvodu svojho farmakologického účinku môžu mať inhibítory cholínesterázy vagotonické účinky na srdcovú frekvenciu (napr. bradykardia). Možnosť tohto účinku môže byť obzvlášť dôležitá u pacientov so „syndrómom chorého sínusu“ („*sick sinus syndrom*“) alebo inými supraventrikulárnymi poruchami srdcového vedenia, ako je sinoatriálna alebo atrioventrikulárna blokáda.

Boli hlásené prípady synkopy a záchvatov. Pri vyšetrovaní takýchto pacientov sa má zvážiť možnosť srdcovej blokády alebo dlhých sínusových páuz.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady predĺženia intervalu QTc a *torsade de pointes* (pozri časti 4.5 a 4.8). Opatrnosť sa odporúča u pacientov s predĺžením intervalu QTc v osobnej alebo rodinnej anamnéze, u pacientov liečených liekmi ovplyvňujúcimi interval QTc alebo u pacientov s relevantným existujúcim ochorením srdca (napr. nekompenzovaným srdcovým zlyhávaním, nedávnym infarktom myokardu, bradyarytmiami) alebo u pacientov s poruchami elektrolytov (hypokaliémiou, hypomagneziémiou). Môže sa vyžadovať klinické sledovanie (EKG).

Ochorenia gastrointestinálneho traktu: Pacienti so zvýšeným rizikom tvorby vredov, napr. s vredovým ochorením v anamnéze alebo pacienti, ktorí súbežne užívajú nesteroidové antiflogistiká (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs,* NSAID), majú byť sledovaní z hľadiska príznakov. Klinické skúšania s Donepezilom SaneXcel však nepreukázali zvýšený výskyt peptických vredov alebo gastrointestinálneho krvácania v porovnaní s placebom.

Urogenitálny trakt: Cholínomimetiká môžu spôsobiť obštrukciu vyprázdňovania močového mechúra, hoci sa tento účinok v klinických skúšaniach s Donepezilom SaneXcel nepozoroval.

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

Cholínomimetiká môžu spôsobovať exacerbáciu alebo vznik extrapyramídových príznakov.

Neuroleptický malígny syndróm (*Neuroleptic Malignant Syndrome*, NMS): NMS, potenciálne život ohrozujúci stav charakterizovaný hypertermiou, svalovou stuhnutosťou, autonómnou nestabilitou, poruchami vedomia a zvýšenou hladinou kreatínfosfokinázy v sére, bol v súvislosti s donepezilom hlásený veľmi zriedkavo v spojení, najmä u pacientov súbežne liečených antipsychotikami. Ďalšie prejavy môžu zahŕňať myoglobinúriu (rabdomyolýza) a akútne zlyhanie obličiek. Ak sa u pacienta objavia prejavy a príznaky poukazujúce na NMS, alebo sa vyskytne vysoká horúčka nevysvetliteľného pôvodu bez ďalších klinických prejavov NMS, liečba sa má ukončiť.

Ochorenia pľúc: Pre svoj cholínomimetický účinok sa majú inhibítory cholínesterázy predpisovať s opatrnosťou pacientom s astmou alebo obštrukčnou chorobou pľúc v anamnéze.

Donepezil SaneXcel sa nemá podávať súbežne s inými inhibítormi acetylcholínesterázy, agonistami alebo antagonistami cholínergného systému.

Závažná porucha funkcie pečene: K dispozícii nie sú žiadne údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Mortalita v klinických skúšaniach s vaskulárnou demenciou
Uskutočnili sa tri 6-mesačné klinické skúšania u osôb, ktoré spĺňali kritériá NINDS-AIREN pre pravdepodobnú alebo možnú vaskulárnu demenciu (VD). Kritériá NINDS-AIREN sú vytvorené na identifikáciu pacientov, u ktorých demencia vznikla pravdepodobne iba z vaskulárnych príčin a na vylúčenie pacientov s Alzheimerovou chorobou. V prvom skúšaní bola mortalita 2/198 (1,0 %) v skupine s donepezílium-chloridom v dávke 5 mg, 5/206 (2,4 %) v skupine s donepezílium-chloridom v dávke 10 mg a 7/199 (3,5 %) v skupine s placebom. V druhom skúšaní bola mortalita 4/208 (1,9 %) v skupine s donepezílium-chloridom v dávke 5 mg, 3/215 (1,4 %) v skupine s donepezílium-chloridom v dávke 10 mg a 1/193 (0,5 %) v skupine s placebom. V treťom skúšaní bola mortalita 11/648 (1,7 %) v skupine s donepezílium-chloridom v dávke 5 mg a 0/326 (0 %) v skupine s placebom. Výskyt mortality v týchto 3 skúšaniach VD bol po ich skombinovaní v skupine s donepezílium-chloridom numericky vyšší (1,7 %) ako v skupine s placebom (1,1 %), avšak tento rozdiel nebol štatisticky významný. Väčšina úmrtí pacientov užívajúcich buď donepezílium-chlorid alebo placebo zrejme súvisela s rôznymi vaskulárne podmienenými príčinami, ktoré sa v tejto staršej populácii pacientov so základným vaskulárnym ochorením dajú očakávať. Analýza všetkých závažných nefatálnych a fatálnych cievnych príhod nepreukázala rozdiel v miere výskytu v skupine s donepezílium-chloridom v porovnaní s placebom.
V združených skúšaniach Alzheimerovej choroby (n = 4 146) a po spojení týchto skúšaní s inými skúšaniami demencie, vrátane skúšaní vaskulárnej demencie (celkovo n = 6 888), mortalita v skupinách s placebom numericky prevyšovala mortalitu v skupinách s donepezílium-chloridom.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Donepezílium-chlorid a/alebo ktorýkoľvek z jeho metabolitov neinhibujú metabolizmus teofylínu, warfarínu, cimetidínu alebo digoxínu u ľudí. Metabolizmus donepezílium-chloridu nie je ovplyvnený súbežným podávaním digoxínu alebo cimetidínu. V štúdiách *in vitro* sa preukázalo, že izoenzýmy cytochrómu P450, 3A4 a v malej miere 2D6, sa podieľajú na metabolizme donepezilu. Liekové interakčné štúdie *in vitro* ukazujú, že ketokonazol a chinidín, inhibítory CYP3A4 a 2D6 inhibujú metabolizmus donepezilu. Preto tieto a iné inhibítory CYP3A4, ako sú itrakonazol a erytromycín a inhibítory CYP2D6, ako fluoxetín, môžu inhibovať metabolizmus donepezilu. V štúdii so zdravými dobrovoľníkmi ketokonazol zvyšoval priemerné koncentrácie donepezilu o približne 30 %. Induktory enzýmov, ako sú rifampicín, fenytoín, karbamazepín a alkohol môžu znižovať hladinu donepezilu. Keďže rozsah inhibičného a indukčného účinku nie je známy, majú sa kombinácie týchto liekov používať s opatrnosťou. Donepezílium-chlorid má potenciál interferovať s liekmi s anticholínergnou aktivitou. Existuje tiež možnosť synergického účinku pri súbežnej liečbe liekmi ako sú sukcinylcholín,

iné neuromuskulárne blokátory alebo cholínergné agonisty, alebo betablokátory, ktoré ovplyvňujú srdcové vedenie.

Pri donepezile boli hlásené prípady predĺženia intervalu QTc a *torsade de pointes*. Pri podávaní donepezilu v kombinácii s inými liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú interval QTc, sa odporúča opatrnosť a môže sa vyžadovať klinické sledovanie (EKG). Ide napríklad o:
antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín),
antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol),
niektoré antidepresíva (napr. citalopram, escitalopram, amitriptylín),
iné antipsychotiká (napr. deriváty fenotiazínu, sertindol, pimozid, ziprazidón),
niektoré antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín, levofloxacín, moxifloxacín).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita:
Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití donepezilu u gravidných žien.
Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénny účinok, ale preukázali pre- a postnatálnu toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.
Donepezil SaneXcel sa nemá užívať počas gravidity pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Dojčenie:
Donepezil sa vylučuje do mlieka potkanov. Nie je známe, či sa donepezílium-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 a svalové kŕče, najmä na začiatku liečby alebo pri zvyšovaní dávky. Ošetrujúci lekár má u pacientov užívajúcich donepezil pravidelne prehodnocovať ich schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať zložité stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

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

Nežiaduce reakcie hlásené viac ako v jednom prípade sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť 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				
Psychiatrické poruchy		halucinácie** agitácia** agresívne správanie** abnormálne sny a nočné mory**				zvýšené libido, hypersexualita

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté**	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**	**Veľmi zriedkavé**	**Neznáme**
Poruchy nervového systému		synkopa* závraty nespavosť	záchvat*	extrapyramídové príznaky	neuroleptický malígny syndróm	pleurothotonus (Pisa syndróm)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			bradykardia	sinoatriálna blokáda atrioventrikulárna blokáda		polymorfná ventrikulárna tachykardia vrátane *torsade de pointes*; predĺžený interval QT na elektrokardiogra-me
Poruchy gastrointesti-nálneho traktu	hnačka nauzea	vracanie abdominálna porucha	gastrointestinálne krvácanie vredy žalúdka a dvanástnika hypersalivácia			
Poruchy pečene a žlčových ciest				porucha funkcie pečene vrátane hepatitídy***		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka pruritus				
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 koncentrácie svalovej kreatínkinázy v sére			
Poranenia, otravy a komplikácie pri zákroku		nehody vrátane pádov				

*Pri vyšetrovaní pacientov kvôli synkope alebo záchvatom sa má zvážiť možnosť srdcovej blokády alebo dlhej sínusovej pauzy (pozri časť 4.4)
**Hlásenia halucinácií, abnormálnych snov, nočných môr, agitácie a agresívneho správania ustúpili po znížení dávky alebo ukončení liečby.

***V prípade nevysvetlenej dysfunkcie pečene sa má zvážiť ukončenie liečby Donepezilom SaneXcel.
⍋Rabdomyolýza bola hlásená ako vyskytujúca sa nezávisle od neuroleptického malígneho syndrómu a krátko po začatí podávania donepezilu alebo pri zvýšení dávky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Odhadovaná stredná letálna dávka donepezílium-chloridu po podaní jednorazovej perorálnej dávky je 45 mg/kg u myší a 32 mg/kg u potkanov, alebo približne 225- a 160-násobok maximálnej odporúčanej dávky 10 mg/deň u ľudí. U zvierat sa pozorovali prejavy cholínergnej stimulácie závislé od dávky a zahŕňali zníženie spontánnej pohyblivosti, polohu na bruchu, potácavú chôdzu, lakrimáciu, klonické záchvaty, útlm dýchania, saliváciu, miózu, fascikulácie a zníženú teplotu povrchu tela.

Predávkovanie inhibítormi cholínesterázy môže viesť ku cholínergnej kríze charakterizovanej závažnou nauzeou, vracaním, saliváciou, potením, bradykardiou, hypotenziou, útlmom dýchania, kolapsom a záchvatmi. Môže sa vyskytnúť zvýšená svalová slabosť a môže byť fatálna, ak sú postihnuté dýchacie svaly.

Pri každom predávkovaní je potrebné vykonať všeobecné podporné opatrenia. Pri predávkovaní Donepezilom SaneXcel sa ako antidotum môžu použiť terciárne anticholínergiká, napr. atropín. Odporúča sa intravenózne podanie atropínium-sulfátu titrovaného podľa účinku: začiatočná dávka 1,0 až 2,0 mg intravenózne s následnými dávkami upravenými podľa klinickej odpovede. Pri podávaní iných cholínomimetík súbežne s kvartérnymi anticholínergikami, ako je glykopyrolát, boli hlásené atypické reakcie krvného tlaku a srdcovej frekvencie. Nie je známe, či je možné donepezílium-chlorid a/alebo jeho metabolity odstrániť dialýzou (hemodialýzou, peritoneálnou dialýzou alebo hemofiltráciou).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku
Donepezílium-chlorid je špecifický a reverzibilný inhibítor acetylcholínesterázy, dominantnej cholínesterázy v mozgu. Donepezílium-chlorid je *in vitro* viac ako 1 000-krát účinnejším inhibítorom tohto enzýmu ako inhibítorom butyrylcholínesterázy, enzýmu, ktorý sa vyskytuje najmä mimo centrálnej nervovej sústavy.

Alzheimerova demencia
U pacientov s Alzheimerovou demenciou, ktorí sa zúčastnili klinických skúšaní, viedlo podávanie dávky 5 mg alebo 10 mg Donepezilu SaneXcel jedenkrát denne k ustálenej inhibícii aktivity acetylcholínesterázy (merané v membránach erytrocytov) o 63,6 % a 77,3 % v uvedenom poradí, kde tieto hodnoty boli merané po užití dávky. Ukázalo sa, že inhibícia acetylcholínesterázy (AChE) v erytrocytoch donepezílium-chloridom korelovala so zmenami v ADAS-Cog, citlivej škále používanej na hodnotenie vybraných aspektov kognitívnych funkcií. Potenciál donepezílium-chloridu ovplyvniť neuropatológiu ochorenia sa neskúmal. Donepezil SaneXcel sa preto nemôže považovať za liek s vplyvom na progresiu ochorenia.

Účinnosť liečby Donepezilom SaneXcel sa skúmala v štyroch placebom kontrolovaných klinických skúšaniach, v 2 skúšaniach s dobou trvania 6 mesiacov a v 2 skúšaniach s dobou trvania 1 rok.

V 6-mesačnom klinickom skúšaní bola po ukončení liečby donepezilom vykonaná analýza s použitím kombinácie troch kritérií účinnosti: ADAS-Cog (meranie kognitívnych funkcií), hodnotenie globálnej funkcie - CIBIC (rozhovor lekára s opatrovateľom o zmene stavu pacienta, *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input*) a ADL-CDRS (hodnotenie schopností v spoločenskej oblasti, domácom prostredí, v oblasti záľub a osobnej starostlivosti, *Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale*).

Pacienti, ktorí splnili kritériá uvedené nižšie, boli považovaní za pacientov s odpoveďou na liečbu.

Odpoveď = Zlepšenie ADAS-Cog o minimálne 4 body
Žiadne zhoršenie CIBIC +
Žiadne zhoršenie ADL-CDRS

	Odpoveď v %	
	Populácia so zámerom liečby n = 365	Hodnotiteľná populácia n = 352
Skupina s placebom	10 %	10 %
Skupina s 5 mg donepezilu	18 %*	18 %*
Skupina s 10 mg donepezilu	21 %*	22 %**

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

Donepezil SaneXcel vykazoval štatisticky významné, od dávky závislé zvýšenie percenta pacientov s odpoveďou na liečbu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne 3 až 4 hodiny po perorálnom podaní. Plazmatické koncentrácie a plocha pod krivkou sa zvyšujú proporcionálne s dávkou. Terminálny polčas rozpadu je približne 70 hodín, takže podanie viacerých jednorazových denných dávok vedie k postupnému dosiahnutiu rovnovážneho stavu. Približný rovnovážny stav sa dosiahne do 3 týždňov od začiatku liečby. Po dosiahnutí rovnovážneho stavu vykazujú plazmatické koncentrácie donepezílium-chloridu a s tým súvisiaca farmakodynamická aktivita malú variabilitu počas dňa.

Jedlo neovplyvnilo absorpciu donepezílium-chloridu.

Distribúcia
Približne 95 % donepezílium-chloridu sa u ľudí viaže na plazmatické bielkoviny. Väzba aktívneho metabolitu 6-O-desmetyldonepezilu na plazmatické bielkoviny nie je známa. Distribúcia donepezílium-chloridu do rozličných tkanív tela sa doteraz podrobne neskúmala. V štúdii hmotnostnej bilancie (*mass balance study*) u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia sa však 240 hodín po podaní jednorazovej dávky 5 mg ^{14}C značeného donepezílium-chloridu nezachytilo približne 28 % značeného donepezilu. To naznačuje, že donepezílium-chlorid a/alebo jeho metabolity môžu zostávať v tele viac ako 10 dní.

Biotransformácia/eliminácia
Donepezílium-chlorid sa vylučuje močom nezmenený ako aj metabolizovaný systémom cytochrómu P450 na viacero metabolitov, z ktorých ešte nie všetky boli identifikované. Po podaní jednorazovej dávky 5 mg ^{14}C značeného donepezílium-chloridu bola plazmatická rádioaktivita vyjadrená ako percento z podanej dávky, prítomná predovšetkým ako nezmenený donepezílium-chlorid (30 %), 6-O-desmetyldonepezil (11 % - jediný metabolit vykazujúci aktivitu podobnú účinku donepezílium-chloridu), donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-desmetyldonepezil (7 %) a glukuronidový konjugát 5-O-desmetyldonepezilu (3 %). Približne 57 % celkovej podanej izotopom značenej látky sa zistilo v moči (17 % ako nezmenený donepezil) a 14,5 % v stolici, čo naznačuje, že biotransformácia a vylučovanie močom sú hlavnými cestami eliminácie. Nie sú žiadne dôkazy naznačujúce

enterohepatálnu recirkuláciu donepezílium-chloridu a/alebo ktoréhokoľvek z jeho metabolitov.

Plazmatické koncentrácie donepezilu klesajú s polčasom približne 70 hodín.

Pohlavie, rasa a fajčenie v anamnéze nemajú klinicky významný vplyv na plazmatické koncentrácie donepezílium-chloridu. Farmakokinetika donepezilu sa u zdravých starších osôb alebo u pacientov s Alzheimerovou alebo vaskulárnou demenciou formálne neskúmala. Priemerné plazmatické hladiny u pacientov však boli veľmi blízke hladinám u mladých zdravých dobrovoľníkov.

Pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene mali zvýšené rovnovážne koncentrácie donepezilu; priemerná AUC o 48 % a priemerná C_{max} o 39 % (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Rozsiahle testovanie na pokusných zvieratách preukázalo, že táto látka má málo odlišných účinkov ako predpokladané farmakologické účinky vyplývajúce z jej aktivity ako cholínergného stimulátora (pozri časť 4.9). Donepezil nie je mutagénny v skúškach mutácií bakteriálnych a cicavčích buniek. Určité klastogénne účinky sa pozorovali *in vitro* pri koncentráciách zjavne toxických pre bunky a pri vyšších ako 3 000-násobok plazmatických koncentrácii v rovnovážnom stave. *In vivo* sa nepozorovali klastogénne ani genotoxické účinky v mikronukleovom modeli u myší. V dlhodobých štúdiách karcinogenity na potkanoch alebo myšiach sa nezaznamenal žiadny onkogénny potenciál.

Donepezílium-chlorid nemal žiadny účinok na fertilitu potkanov a nebol teratogénny u potkanov ani králikov, mal však mierny účinok na počet mŕtvonarodených mláďat a prežívanie mláďat krátko po narodení pri podávaní gravidným samiciam potkanov v dávke 50-krát vyššej, ako je stanovená dávka u ľudí (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:
monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
hydroxypropylcelulóza
stearát horečnatý
kukuričný škrob

Obal:
mastenec
makrogol 400
hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety Donepezil SaneXcel sú dostupné v balení obsahujúcom 28 filmom obalených tabliet v priehľadných PVC/PVDC/Al blistroch.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

06/0403/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026