

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Donepezil Sandoz DISTAB 10 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje donepezili hydrochloridum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 8,4 mg aspartamu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech

Popis přípravku:

Žluté, slabě skvrnité, kulaté, ploché tablety dispergovatelné v ústech s vyraženým „10“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Donepezil je indikován k symptomatické léčbě mírné až středně těžké formy Alzheimerovy demence.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí/starší osoby

Léčba se zahajuje dávkou 5 mg/den (dávkování jednou denně). Dávku 5 mg/den je nutno zachovat minimálně po dobu jednoho měsíce, aby bylo možné zhodnotit časnou klinickou odpověď na léčbu a aby koncentrace donepezil-hydrochloridu mohla dosáhnout ustáleného stavu. Po vyhodnocení klinického účinku léčby dávkou 5 mg/den za období prvního měsíce lze dávku donepezil-hydrochloridu zvýšit na 10 mg/den (dávkování jednou denně). Maximální doporučená denní dávka je 10 mg. Dávky vyšší než 10 mg/den nebyly v klinických studiích hodnoceny.

Léčba by měla být zahájena a kontrolována lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou Alzheimerovy demence. Diagnóza by měla být stanovena na podkladě přijatých doporučení (např. DSM IV, ICD 10). Léčba donepezilem by měla být zahájena pouze u případů, kdy je k dispozici pečovatel, který může pravidelně kontrolovat užívání léku pacientem. Udržovací léčba by měla trvat tak dlouho, dokud je zřejmý terapeutický přínos pro pacienta. Proto by měl být klinický přínos donepezilu pravidelně přehodnocován. Jakmile terapeutický účinek již není pozorován, je vhodné zvážit vysazení léku. Individuální odpověď na donepezil nelze předvídat.

Po ukončení léčby lze pozorovat postupné vymizení příznivých účinků léčby donepezilem.

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin lze použít podobný rozvrh dávkování, protože tento stav neovlivňuje clearance donepezil-hydrochloridu.

Vzhledem k možné zvýšené expozici u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater (viz bod 5.2) je vhodné postupně zvyšovat dávku v závislosti na individuální toleranci pacienta. O léčbě pacientů se závažnou poruchou funkce jater nejsou žádné údaje.

Děti a dospívající

Donepezil se nedoporučuje k použití u dětí a dospívajících do 18 let.

Způsob podání

Tablety dispergovatelné v ústech se užívají perorálně, večer, těsně před spaním. Tableta se vloží na jazyk a před polknutím se nechá rozpustit a zapíjí nebo nezapíjí se vodou podle toho, co pacient upřednostňuje.

V případě poruch spánku včetně abnormálních snů, nočních můr nebo insomnie (viz bod 4.8) lze zvážit podávání přípravku Donepezil Sandoz DISTAB ráno.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na donepezil-hydrochlorid, deriváty piperidinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití donepezilu u pacientů se závažnou Alzheimerovou demencí, s jinými typy demencí nebo jinými typy zhoršení paměti (jako např. zhoršení kognitivních funkcí ve stáří) nebylo zkoumáno.

Anestézie:

Donepezil coby inhibitor cholinesterázy může během anestézie prohloubit svalovou relaxaci navozenou podáním sukcynylcholinu.

Kardiovaskulární onemocnění:

Vzhledem ke svému farmakologickému účinku mohou mít inhibitory cholinesterázy vagotonický účinek na srdeční frekvenci (např. bradykardie). Možnost tohoto účinku je zvláště důležitá u pacientů se syndromem chorého sinu („sick sinus syndrom“) nebo s jinými poruchami supraventrikulárního vedení, jako je sinoatriální nebo atrioventrikulární blok.

Vyskytly se také případy synkop a křečí. Při vyšetřování těchto 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 poruchy:

Pacienty se zvýšeným rizikem tvorby vředů, např. s vředovou chorobou v anamnéze nebo při souběžné léčbě nesteroidními antirevmatiky (NSAID), je nutné pozorně sledovat z hlediska těchto symptomů. Ve srovnání s placebem však nebylo během klinických studií s donepezilem prokázáno žádné zvýšení tvorby peptických vředů nebo gastrointestinálního krvácení.

Urogenitální:

Cholinomimetika mohou způsobit obstrukci výtokové části močového měchýře, tento účinek však nebyl v klinických studiích s donepezilem pozorován.

Neurologické poruchy:

Záchvaty: Předpokládá se, že cholinomimetika mohou do jisté míry vyvolávat generalizované křeče. Záchvaty však mohou být též jedním z projevů Alzheimerovy choroby.

Cholinomimetika mohou vyvolávat exacerbaci nebo vznik extrapyramidových příznaků.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS):

NMS, potenciálně život ohrožující stav, který je charakterizovaný hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní instabilitou, poruchami vědomí a zvýšenou hladinou kreatinfosfokinázy v séru, byl velmi vzácně hlášen v souvislosti s užíváním donepezilu případech, 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:

Vzhledem k jejich cholinomimetickému účinku je nutno inhibitory cholinesterázy předepisovat pacientům s astmatem nebo s obstrukční plicní chorobou v anamnéze s opatrností.

Donepezil by neměl být podáván současně s jinými inhibitory acetylcholinesterázy, agonisty nebo antagonisty cholinergního systému.

Závažná porucha funkce jater:

Neexistují žádné údaje týkající se pacientů se závažnou poruchou funkce jater.

Mortalita ve studiích vaskulární demence:

Ve třech šestiměsíčních klinických studiích byly sledovány osoby splňující NINDS-AIREN kritéria pro možnou nebo pravděpodobnou vaskulární demenci (VaD). NINDS-AIREN

kritéria jsou nastavena tak, aby identifikovala pacienty, u nichž je demence způsobena výhradně vaskulárními faktory, a aby vyloučila pacienty s Alzheimerovou chorobou. V první studii byla mortalita 2/198 (1,0 %) u donepezil-hydrochloridu 5 mg, 5/206 (2,4 %) u donepezil-hydrochloridu 10 mg a 7/199 (3,5 %) u placeba. Ve druhé studii byla mortalita 4/208 (1,9 %) u donepezil-hydrochloridu 5 mg, 3/215 (1,4 %) u donepezil-hydrochloridu 10 mg a 1/193 (0,5 %) u placeba. Ve třetí studii byla mortalita 11/648 (1,7 %) u donepezil-hydrochloridu 5 mg a 0/326 (0 %) u placeba. Mortalita souhrnně z těchto tří VaD studií byla u skupiny léčené donepezil-hydrochloridem (1,7 %) numericky vyšší než ve skupině léčené placebem (1,1 %), tento rozdíl však nebyl statisticky významný.

Většina úmrtí pacientů užívajících donepezil nebo placebo byla pravděpodobně způsobena různými vaskulárními příčinami, které lze očekávat u starší populace s vaskulární chorobou. Analýza všech závažných fatálních a nefatálních vaskulárních příhod neprokázala rozdíl v četnosti výskytu ve skupině užívající donepezil-hydrochlorid ve srovnání se skupinou užívající placebo.

Ve sdružených studiích Alzheimerovy choroby (n=4146) a při sdružení těchto studií Alzheimerovy choroby s jinými studiemi demence včetně vaskulární demence (celkově n=6888), mortalita ve skupině léčené placebem numericky převyšovala mortalitu ve skupinách léčených donepezil-hydrochloridem.

Donepezil Sandoz DISTAB obsahuje aspartam a sodík,

Tento léčivý přípravek obsahuje 8,4 mg aspartamu v jedné tabletě dispergovatelné v ústech. Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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, pimozid, ziprasidon)

Některá antibiotika (např. klarithromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin)

Donepezil-hydrochlorid, ani žádný z jeho metabolitů, neinhibuje u člověka metabolismus teofylinu, warfarinu, cimetidinu nebo digoxinu. Metabolismus donepezil-hydrochloridu není ovlivněn současným podáním digoxinu nebo cimetidinu. V *in vitro* studiích bylo prokázáno, že se na metabolismu donepezilu podílí izoenzymy cytochromu P450 3A4 a v menší míře i 2D6. Studie lékových interakcí provedených *in vitro* ukázaly, že ketokonazol a chinidin, inhibitory CYP3A4 a 2D6, inhibují metabolismus donepezilu. Proto tyto i jiné inhibitory CYP3A4, jako je např. itraconazol a erythromycin, a také inhibitory CYP2D6, jako je fluoxetin, mohou inhibovat metabolismus donepezilu. Ve studii se zdravými dobrovolníky zvýšil ketokonazol průměrnou koncentraci donepezilu asi o 30 %. Induktory enzymů, jako je rifampicin, fenytoin, karbamazepin a alkohol mohou snížit hladiny donepezilu. Protože rozsah inhibičního nebo indukčního účinku není znám, měly by být tyto lékové kombinace používány s opatrností. Donepezil-hydrochlorid může vzájemně reagovat s léky s

anticholinergní aktivitou. Existuje také možnost současného synergického účinku při současné léčbě s léky typu succinylcholinu, jinými látkami blokujícími neuromuskulární přenos, cholinergními agonisty nebo betablokátory, které mají vliv na vedení vzruchů v srdci.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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.

Těhotenství:

Adekvátní údaje o použití donepezilu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinek, ale prokázaly pre- a postnatální toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Pokud to není zcela nezbytné, neměl by být donepezil v těhotenství používán.

Kojení:

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Donepezil má malý nebo středně velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Demence může zhoršovat schopnost řídit nebo ovlivňovat schopnost obsluhovat stroje. Donepezil může navíc způsobovat únavu, závratě či svalové křeče, především na začátku léčby nebo při zvýšení dávky. Ošetřující lékař musí pravidelně hodnotit schopnost pacientů řídit a obsluhovat složitá zařízení.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjem, svalové křeče, únava, nauzea, zvracení, bolest hlavy a nespavost.

Nežádoucí účinky hlášené ve více případech jsou uvedeny níže podle orgánových systémů a četnosti výskytu:

Četnosti výskytu jsou definovány takto:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

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

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“
Infekce a infestace		Běžné 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 Nespavost	Záchvaty* *	Extrapyramidové symptomy	Neuroleptický maligní syndrom	pleurotonus (Pisa syndrom)
Srdeční poruchy			Bradykardie	Sinoatriální blok Atrioventrikulární blok		Polymorfní komorová tachykardie včetně torsade de pointes; prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu
Gastrointestinální poruchy	Průjem Nauzea	Zvracení Bolesti břicha	Gastrointestinální krvácení Žaludeční a duodenální vředy Hypersalivace			
Poruchy jater a žlučových cest				Jaterní dysfunkce včetně hepatitidy** *		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Svědění				
Poruchy svalové a kosterní		Svalové křeče			Rhabdomyolýza****	

soustavy a pojivové tkáně						
Poruchy ledvin a močových cest		Inkontinence moči				
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 záchvat je třeba vzít v úvahu možnost srdečního bloku nebo dlouhé sinusové pauzy (viz bod 4.4).

**Případy halucinací, abnormálních snů, nočních můr, agitovanosti a agresivního chování byly vyřešeny snížením dávky nebo ukončením léčby.

***V případě nevysvětlitelné jaterní dysfunkce je třeba zvážit 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

Odhadovaná střední letální dávka donepezilu po podání jedné perorální dávky je 45 mg/kg u myši a 32 mg/kg u potkanů, což je přibližně 225krát a 160krát více, než je maximální doporučená dávka 10 mg denně u člověka.

Symptomy:

U zvířat byly pozorovány známky cholinergní stimulace v závislosti na dávce, mezi něž patřily redukce spontánních pohybů, poloha vleže na břiše, potácivá chůze, slzení, klonické křeče, deprese dechu, slinění, mióza, fascikulace a snížená teplota povrchu těla.

Předávkování inhibitory cholinesterázy může vést až k cholinergní krizi, k jejímž charakteristickým projevům patří těžká nauzea, zvracení, slinění, pocení, bradykardie, hypotenze, dechová deprese, kolaps a křeče. Může se objevit postupující svalová slabost, která v případě postižení dýchacího svalstva může vést až k úmrtí.

Léčba:

Jako u každého předávkování je nutné přijmout obecná podpůrná opatření. Při předávkování donepezilem lze jako antidotum použít terciární anticholinergika, jako je atropin. Doporučuje se intravenózní aplikace atropin sulfátu titrovaná podle účinku: počáteční dávka 1,0 až 2,0 mg intravenózně s následnou úpravou dávky podle klinické odpovědi. Při podávání jiných cholinomimetik současně s kvarténními anticholinergiky, jako např. glykopyrolátem, byly popsány atypické reakce krevního tlaku a srdeční frekvence. Není známo, zda lze donepezil 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 je specifickým a reverzibilním inhibitorem acetylcholinesterázy, což je převládající cholinesteráza v mozku. Donepezil je *in vitro* více než 1000x účinnějším inhibitorem tohoto enzymu než butyrylcholinesterázy, enzymu, který se vyskytuje hlavně mimo centrální nervový systém.

U pacientů s Alzheimerovou demencí, kteří se zúčastnili klinických studií, vedlo podávání dávek 5 mg nebo 10 mg donepezilu v jedné denní dávce k ustálené inhibici aktivity acetylcholinesterázy (měřeno v membránách erytrocytů) o 63,6 % a 77,3 %, v daném pořadí, při měření po podání dávky. Ukázalo se, že inhibice acetylcholinesterázy (AChE) v červených krvinkách donepezilem koreluje se změnami v ADAS-Cog, což je citlivá stupnice používaná k hodnocení některých složek kognitivních schopností. Schopnost donepezilu ovlivnit základní neuropatologické změny nebyla sledována. Nelze tedy říci, že by donepezil měl nějaký vliv na postup základní choroby.

Účinnost léčby Alzheimerovy demence donepezilem byla sledována ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích; dvou šestiměsíčních a dvou ročních.

V šestiměsíční studii byla provedena analýza po ukončení léčby donepezilem za použití kombinace tří kritérií účinnosti: ADAS-Cog (měřítko kognitivních funkcí), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input – CIBIC+ (měřítko globálních funkcí) a 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 odpovídající na léčbu.

Odpověď =

zlepšení ADAS-Cog nejméně o 4 body

žádné zhoršení CIBIC+

žádné zhoršení na stupnici the Activities of Daily Living Subscale of the Clinical

	% Odpovědi na léčbu	
	Populace zamýšlená k léčbě (intent to treat) n = 365	Hodnotitelná populace n = 352
Skupina užívající placebo	10 %	10 %
Skupina užívající donepezil 5 mg	18 %*	18 %*
Skupina užívající donepezil 10 mg	21 %*	22 %**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezil způsobil statisticky významné, na dávce závislé zvýšení procenta pacientů, kteří byli vyhodnoceni jako odpovídající na léčbu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Po perorálním podání je maximálních plazmatických hladin dosaženo asi po 3 až 4 hodinách. Plazmatická koncentrace a plocha pod křivkou stoupají úměrně na dávce. Biologický poločas je přibližně 70 hodin, takže podáním několika jednotlivých denních dávek je postupně dosaženo ustáleného stavu. Přibližného ustáleného stavu je dosaženo do 3 týdnů po zahájení léčby. Jakmile se dosáhne ustáleného stavu, vykazuje plazmatická koncentrace donepezil-hydrochloridu a s ní spojená farmakodynamická aktivita v průběhu dne nízkou variabilitu. Jídlo neovlivňuje vstřebávání donepezilu.

Distribuce:

Donepezil se u člověka přibližně z 95 % váže na plazmatické proteiny. Vazba aktivního metabolitu 6-O-desmethyldonepezilu na plazmatické bílkoviny není známa. Distribuce donepezilu do různých tkání těla nebyla dosud podrobně studována. Při bilanční studii, která byla provedena u zdravých dobrovolníků (mužů), však nebylo 240 hodin po aplikaci jednorázové dávky 5 mg ^{14}C značeného donepezilu, vyloučeno přibližně 28 % radiofarmaka. To znamená, že donepezil a/nebo jeho metabolity mohou zůstat v organismu déle než 10 dní.

Biotransformace/eliminace:

Donepezil je jak vylučován močí v nezměněné formě tak metabolizován systémem cytochromu P450 na řadu metabolitů, z nichž všechny nebyly dosud identifikovány. Po podání jedné 5 mg dávky ^{14}C značeného donepezilu byla plazmatická hladina radioaktivity, vyjádřená v procentech podané dávky, přítomna převážně ve formě nezměněného donepezilu (30 %), 6-O-desmethyl donepezilu (11 % - jediný metabolit vykazující podobnou aktivitu jako donepezil), 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 % bylo zjištěno ve stolici, což nasvědčuje tomu, že hlavními cestami vylučování je biotransformace a vylučování

močí. Nejsou k dispozici žádné důkazy naznačující enterohepatální recirkulaci donepezilu anebo kteréhokoli z jeho metabolitů.

Plazmatické koncentrace donepezilu klesají s poločasem přibližně 70 hodin. Pohlaví, rasa a kouření neměly na plazmatické koncentrace donepezilu žádný klinicky významný vliv.

Farmakokinetika donepezilu nebyla formálně studována u zdravých starších jedinců, osob postižených Alzheimerovou nebo vaskulární demencí. Střední plazmatické hladiny u pacientů jsou však téměř shodné s plazmatickými hladinami u mladých zdravých dobrovolníků.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Rozsáhlé zkoušení u zvířat prokázalo, že tato látka nemá prakticky žádné jiné účinky než předpokládané farmakologické účinky vyplývající z toho, že se jedná o cholinergní stimulátor (viz bod 4.9). Donepezil nepůsobil mutageně v bakteriálních nebo savčích buněčných kulturách. Určité klastogenní účinky byly pozorovány *in vitro* při koncentracích evidentně toxických pro buňky a převyšujících více než 3000x plazmatickou koncentraci v ustáleném stavu. *In vivo* nebyly pozorovány žádné klastogenní nebo genotoxické účinky na mikronukleus myši. V dlouhodobých studiích karcinogenity nebylo prokázáno onkogenní působení u potkanů ani myši.

Donepezil neměl žádný vliv na plodnost potkanů a nebyl teratogenní u potkanů ani králíků, ale měl mírný 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

Aspartam (E 951)
Sodná sůl kroskarmelosy
Žlutý oxid železitý (E 172)
Magnesium-stearát
Mannitol (E 421)
Mikrokrystalická celulóza
Aroma máty peprné
Bezvodný, koloidní oxid křemičitý
Monohydrát síranu zinečnatého

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření

Lahvička: 6 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety dispergovatelné v ústech jsou baleny v Alu/PVC/ACLAR blistrech vložených do papírových krabiček nebo do HDPE lahviček s PP šroubovacími uzávěry.

Velikost balení:

Blistr: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 nebo 120 tablet dispergovatelných v ústech.

Lahvička: 100 tablet dispergovatelných v ústech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

06/332/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 5. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 10. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 6. 2026