

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Darezil 5 mg potahované tablety
Darezil 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje donepezili hydrochloridum 5 mg (resp. 10 mg), což odpovídá donepezilum 4,56 mg (resp. 9,12 mg).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 86,69 mg (resp. 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 mírné 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 započata 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 nemocných, kteří mají možnost využít pečovatele (např. rodinného příslušníka), jenž může pravidelně kontrolovat užití léku nemocným. Udržovací léčba má trvat tak dlouho, dokud je zřejmý terapeutický účinek. Proto terapeutický účinek donepezilu má být

pravidelně hodnocen. V době, kdy již nelze pozorovat žádný pozitivní účinek léčby, je vhodné zvážit vysazení léku. Individuální odpověď nemocného na donepezil nelze předvídat.

Po přerušení léčby lze pozorovat postupné mizení 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 kteroukoliv 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 demencí nebo jinými typy zhoršení paměti (jako např. zhoršení kognitivních funkcí ve stáří) nebylo zkoumáno.

Anestezie: Přípravek Darezil, jakožto inhibitor cholinesterázy, může během anestezie prohloubit svalovou relaxaci navozenou podáním sukcinylocholinu.

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 křečí 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 potíže: Je nutno pozorně sledovat pacienty se zvýšeným rizikem tvorby vředů, např. osoby s vředovou chorobou v anamnéze nebo osoby, které se v současnosti léčí nesteroidními antirevmatiky (NSAID), aby se včas zjistily případné symptomy. Ve srovnání s placebem však během klinických studií s donepezilem nebylo prokázáno žádné zvýšení tvorby peptických vředů nebo případů gastrointestinálního krvácení.

Urogenitální: Cholinomimetika mohou způsobit obstrukci výtokové části močového měchýře, i když tento účinek nebyl při klinických studiích s donepezilem pozorován.

Neurologické stavy: Soudí se, že cholinomimetika mohou do jisté míry vyvolávat generalizované křeče. 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 (VaD). 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 5 mg, 5/206 (2,4 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem 10 mg a 7/199 (3,5 %) na placebo. Ve druhé studii byla mortalita 4/208 (1,9 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem 5 mg, 3/215 (1,4 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem 10 mg a 1/193 (0,5 %) na placebo. Ve třetí studii byla mortalita 11/648 (1,7 %) ve skupině s donepezil-hydrochloridem 5 mg a 0/326 (0 %) na placebo. Výskyt mortality v těchto 3 studiích vaskulární demence byl v kombinované donepezil-hydrochloridové skupině 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 cytochrom P450-izoenzym 3A4 a do malé míry i 2D6. Lékové interakční studie *in vitro*

ukázaly, že ketokonazol a chinidin, inhibitory CYP3A4 a 2D6, inhibují metabolismus donepezilu. Proto tyto i jiné CYP3A4 inhibitory, jako např. itakonazol nebo erythromycin, a také CYP2D6 inhibitory, jako je fluoxetin, mohou inhibovat metabolismus donepezilu. Ve studii se zdravými dobrovolníky zvýšil ketokonazol střední koncentraci donepezilu o 30 %. Enzymoví induktoři, jako je rifampicin, fenytoin, karbamazepin nebo alkohol mohou snížit hladiny donepezilu. Protože rozsah inhibičního nebo indukčního účinku není znám, měly by 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 sukcinylocholinu, jinými látkami blokujícími neuromuskulární přenos, cholinergními agonisty nebo betablokátory, které mají vliv na kardiální vedení 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, pimoqid, 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 by ženy užívající donepezil neměly 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 motorová vozidla 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, jsou tříděné podle orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definované jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); 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*	Extrapyrámidové symptomy	Neuroleptický maligní syndrom	pleurotonus (Pisa syndrom)
Srdeční poruchy			Bradykardie	Sinoatriální blokáda, atrioventrikulární blokáda		Polymorfni 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 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 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Odhadnutá střední letální dávka donepezil-hydrochloridu po podání jedné perorální dávky je 45 mg/kg u myši 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, deprese dechu, 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, dechová deprese, kolaps a křeče. 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. glykopyrolátem, 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 studiích s donepezilem kontrolovaných placebem - 2 šestiměsíční a 2 roční.

Po ukončení 6měsíční klinické studie byla zhodnocena účinnost léčby donepezilem za použití 3 kritérií: 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 "CIBIC+"

Žádné zhoršení v denních aktivitách

Náhrada za ratingové stupnice klinické demence

	% schopnost reagovat	
	Pacienti (n=365)	Počet vyhodnotitelných pacientů (n=352)
Skupina placebo	10 %	10 %
Donepezil 5mg skupina	18 %*	18 %*
Donepezil 10mg skupina	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 6-0-desmethyldonepezilu na plazmatické bílkoviny není známa. Distribuce donepezil-hydrochloridu do různých tkání těla nebyla dosud podrobně studována. 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 a/nebo jeho metabolity mohou zůstat 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 %), 6-0-desmethyl donepezilu (11 % - jediný metabolit vykazující aktivitu podobnou účinku donepezil-hydrochloridu), donepezil-cis-N-oxidu (9 %), 5-0-desmethyl-donepezilu (7 %) a glukuronidového konjugátu 5-0-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 vylučování 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 kuřáctví neměly na plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu žádný klinicky významný vliv. Farmakokinetika nebyla formálně studována u zdravých starších jedinců, osob postižených 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 zkoušení u pokusných zvířat 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 nepůsobil mutageně v roztocích bakteriálních nebo savčích buněk. 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 nebo genotoxické účinky na mikronukleus myši. V dlouhodobých studiích kancerogenity u potkanů nebo myši nebylo prokázáno onkogenní působení.

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

Jádro tablety:

monohydrát laktózy
mikrokrytalická celulóza
hyprolóza
magnesium-stearát
kukuřičný škrob

Potahová vrstva:

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

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.

Tablety přípravku Darezil jsou dodávány v blistrech obsahujících:

Tablety 5 mg: 28 nebo 56 potahovaných tablet

Tablety 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/REGISTRAČNÍ 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

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 12. 2022