

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yasnal 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje donepezili hydrochloridum 10 mg (ve formě monohydrátu) odpovídající donepezilum 9,12 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Laktosa: 158,35 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žlutohnědé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety o průměru cca 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Yasnal je indikován k symptomatické léčbě lehké až středně těžké Alzheimerovy demence.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí/starší pacienti

Léčba se zahajuje dávkou 5 mg/den (jednou denně). Dávka 5 mg/den má být udržena po dobu nejméně jednoho měsíce, aby bylo možné stanovit časnou klinickou odpověď na léčbu a dosáhnout rovnovážných koncentrací donepezil-hydrochloridu. Po klinickém zhodnocení měsíc trvající léčby dávkou 5 mg/den může být dávka přípravku Yasnal zvýšena na 10 mg/den (jednou denně). Maximální doporučená denní dávka je 10 mg. Dávky vyšší než 10 mg/den nebyly v klinických studiích hodnoceny.

Léčba má být zahájena a kontrolována lékařem, který je odborníkem v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence. Diagnóza má být provedena v souladu s přijatými doporučeními (např. DSM IV, ICD 10). Léčba donepezilem má být zahájena pouze, pokud je k dispozici ošetřovatel, který bude pravidelně kontrolovat příjem léku pacientem. Udržovací léčba může pokračovat tak dlouho, dokud přetrvává terapeutický prospěch pro pacienta. Proto má být klinický prospěch donepezilu pravidelně přehodnocován. Přerušeni léčby má být zváženo tehdy, pokud již nelze prokázat terapeutický účinek. Individuální odpověď na donepezil nelze předpovídat.

Při přerušeni léčby pozitivní účinky donepezilu postupně mizí.

Porucha funkce ledvin a jater

Pro pacienty s poruchou funkce ledvin lze použít podobné dávkování, protože clearance donepezil-hydrochloridu není tímto stavem ovlivněna.

Vzhledem k možnosti zvýšené expozice při lehké až středně těžké poruše funkce jater (viz bod 5.2) se má zvyšování dávky provádět v závislosti na individuální snášenlivosti. Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Pediatrická populace

Užívání přípravku Yasnal se u dětí a dospívajících do 18 let nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Yasnal se podává perorálně večer, těsně před spaním.

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na deriváty piperidinu 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 demencí, jinými typy demence nebo jinými typy poruch paměti (např. pokles kognitivních funkcí související s věkem) nebylo zkoumáno.

Anestezie

Je pravděpodobné, že donepezil-hydrochlorid, jako inhibitor cholinesterázy, prohloubí v průběhu anestezie svalovou relaxaci sukcinylcholinového typu.

Kardiovaskulární poruchy

Vzhledem k jejich farmakologickému působení mohou mít inhibitory cholinesterázy vagotonický vliv na srdeční tep (např. bradykardie). Možnost tohoto vlivu může být důležitá především u pacientů se „sick sinus syndromem“ nebo jinými poruchami supraventrikulárního vedení, jako jsou sinoatriální nebo atrioventrikulární blok.

Byly popsány synkopy a křeče. Při vyšetřování takových pacientů je třeba vzít v úvahu 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. nekompensovaným srdečním selháním, nedávným infarktem myokardu, bradyarytmiemi) nebo s poruchami elektrolytů (hypokalemií, hypomagnezemií). Může být vyžadováno klinické monitorování (EKG).

Gastrointestinální poruchy

Pacienti se zvýšeným rizikem tvorby vředů, např. pacienti s již prodělaným vředovým onemocněním nebo ti, kteří souběžně užívají nesteroidní protizánětlivé léky (NSA), mají být sledováni ohledně symptomů. Klinické studie s donepezilem v porovnání s placebem však neprokázaly zvýšený výskyt peptických vředů ani gastrointestinálního krvácení.

Urogenitální poruchy

Přestože to nebylo při klinických studiích s donepezilem pozorováno, mohou cholinomimetika způsobit poruchu vyprazdňování močového měchýře.

Neurologické poruchy

Záchvaty: Předpokládá se, že cholinomimetika mají jistý potenciál vyvolávat generalizované křeče. Záchvaty však mohou být rovněž projevem Alzheimerovy choroby.

Cholinomimetika mohou mít potenciál k exacerbaci nebo indukci extrapyramidových symptomů.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS, potenciálně život ohrožující stav charakterizovaný hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní nestabilitou, změnami stavu vědomí a zvýšenými hladinami sérové kreatinfosfokinázy, byl v souvislosti s donepezilem hlášen velmi vzácně, zvláště u pacientů, kteří byli souběžně léčeni antipsychotiky. Další příznaky mohou zahrnovat myoglobinurii (rabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Jestliže se u pacienta rozvinou příznaky a symptomy naznačující NMS nebo se vyskytne neobjasněná horečka bez dalších klinických projevů NMS, je třeba léčbu přerušit.

Plicní poruchy

Vzhledem k jejich cholinomimetickému působení mají být inhibitory cholinesterázy předepisovány opatrně pacientům s astmatem nebo obstrukčním plicním onemocněním v anamnéze.

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku Yasnal s jinými inhibitory acetylcholinesterázy a agonisty nebo antagonisty cholinergního systému.

Těžká porucha funkce jater

Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje.

Mortalita při klinických testech vaskulární demence

U pacientů odpovídajících kritériím NINDS-AIREN pro pravděpodobnou nebo možnou vaskulární demenci (VaD) byly provedeny tři šestměsíční klinické studie. Kritéria NINDS-AIREN jsou určena k identifikaci pacientů, jejichž demence je pravděpodobně vyvolána pouze vaskulárními příčinami a k vyloučení pacientů s Alzheimerovou chorobou. V první studii byla mortalita u donepezil-hydrochloridu 5 mg 2/198 (1 %), u donepezil-hydrochloridu 10 mg 5/206 (2,4 %) a u placeba 7/199 (3,5 %). V druhé studii byla mortalita u donepezil-hydrochloridu 5 mg 4/208 (1,9 %), u donepezil-hydrochloridu 10 mg 3/125 (1,4 %) a u placeba 1/193 (0,5 %). Ve třetí studii byla mortalita u donepezil-hydrochloridu 5 mg 11/648 (1,7 %) a u placeba 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 %), tento rozdíl však nebyl statisticky významný. Většina úmrtí pacientů užívajících buď donepezil-hydrochlorid, nebo placebo byla nejspíše způsobena různými cévními příčinami, které se dají u starší populace se základním cévním onemocněním očekávat. Analýza všech vážných nefatálních i fatálních cévních příhod neukázala žádný rozdíl jejich výskytu ve skupině s donepezil-hydrochloridem oproti skupině s placebem.

Ve sloučených studiích Alzheimerovy choroby (n=4 146), a po sloučení těchto studií Alzheimerovy choroby se studii jiných demencí včetně vaskulární demence (souhrn n=6 888) mortalita ve skupinách s placebem numericky převýšila mortalitu ve skupinách s donepezil-hydrochloridem.

Přípravek Yasnal obsahuje laktosu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Donepezil-hydrochlorid samotný ani kterýkoliv z jeho metabolitů neinhibuje u člověka metabolismus theofylinu, warfarinu, cimetidinu nebo digoxinu. Metabolismus donepezil-hydrochloridu není ovlivňován souběžným podáním digoxinu nebo cimetidinu. *In vitro* studie ukázaly, že na metabolismu donepezilu se účastní izoenzymy cytochromu P450 3A4 a v menším rozsahu i 2D6. Studie lékových interakcí, prováděné *in vitro*, ukázaly, že ketokonazol (inhibitor CYP3A4) a chinidin (inhibitor 2D6), inhibují metabolismus donepezilu. Proto tyto a další CYP3A4 inhibitory, jako jsou itrakonazol a erythromycin, a CYP2D6 inhibitory, jako je fluoxetin, mohou inhibovat metabolismus donepezilu.

Ve studii se zdravými dobrovolníky zvýšil ketokonazol průměrné koncentrace donepezilu přibližně o 30 %. Induktory enzymů, jako jsou rifampicin, fenytoin, karbamazepin a alkohol mohou snižovat hladinu donepezilu. Protože význam inhibičního nebo indukčního vlivu není známý, mají být takovéto kombinace léků používány opatrně. Donepezil-hydrochlorid může interagovat s léky, které mají anticholinergní aktivitu. Existuje také možnost synergického působení při souběžné léčbě přípravky, jako je succinylcholin, dalšími látkami blokujícími nervosvalový přenos, cholinergními agonisty nebo beta blokátory, které mají vliv na vedení v srdci.

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)
- Někteří antidepressiva (např. citalopram, escitalopram, amitriptylin)
- Jiná antipsychotika (např. deriváty fenothiazinu, sertindol, pimozid, ziprasidon)
- Někteří antibiotika (např. klarithromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují dostatečné údaje o užívání donepezilu v průběhu těhotenství.

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinek, ale prokázaly peri- a postnatální toxicitu (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Pokud to není nezbytně nutné, nemá být donepezil během těhotenství podáván.

Kojení

Donepezil se vylučuje do mléka potkanů. Není známo, zda se donepezil-hydrochlorid vylučuje do lidského mateřského mléka, a nejsou k dispozici žádné 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 střední vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Demence může zhoršovat schopnost řídit nebo ovlivňovat schopnost obsluhovat stroje. Donepezil může navíc způsobovat únavu, závrať a svalové křeče, zejména na začátku léčby nebo při zvyšování dávky. Ošetřující lékař musí u pacientů užívajících donepezil pravidelně vyhodnocovat schopnost řídit a obsluhovat složitá zařízení.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky jsou průjem, svalové křeče, únava, nevolnost, zvracení a insomnie.

Nežádoucí účinky hlášené ve více než izolovaných případech jsou uvedeny níže, podle skupin orgánových soustav a frekvence. Frekvence jsou definovány 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 ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Infekce a infestace</i>		Běžné nachlazení				
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		Anorexie				
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Halucinace** Agitovanost** Agresivní chování** Neobvyklé sny a noční můry**				Zvýšené libido, hypersexualita
<i>Poruchy nervového systému</i>		Synkopa* Závrať Insomnie	Záchvaty*	Extrapyramidové symptomy	Neuroleptický maligní syndrom	Pleurotonu s (Pisa syndrom)
<i>Srdeční poruchy</i>			Bradykardie	Sinoatriální blok Atrioventrikulární blok		Polymorfni komorová tachykardie včetně torsade de pointes Proloužení QT intervalu na elektrokardiogramu
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Průjem Nevolnost	Zvracení Břišní diskomfort	Gastrointestinální krvácení Žaludeční a duodenální vředy Hypersekrece slin			
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>				Jaterní dysfunkce včetně hepatitidy** *		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Vyrážka Pruritus				
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		Svalové křeče			Rabdomyolýza****	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Inkontinence moči				
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Bolest hlavy	Únava Bolest				

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Vyšetření</i>			Mírný vzestup svalové kreatinkinázy v séru			
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>		Úrazy včetně pádů				

* U pacientů vyšetřovaných pro synkopu nebo křeče je třeba zvážit možnost srdečního bloku nebo dlouhé sinusové pauzy (viz bod 4.4).

** Hlášené halucinace, neobvyklé sny, noční můry, agitovanost a agresivní chování se upravily po snížení dávky nebo ukončení léčby.

*** V případech nevysvětlené jaterní dysfunkce je třeba uvážit vysazení donepezilu.

**** Byly hlášeny případy, kdy se rabdomyolýza 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Odhadovaná 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 a 160krát více než maximální doporučená dávka u člověka 10 mg denně. U zvířat byly pozorovány známky cholinergní stimulace v závislosti na dávce. Patřily k nim redukce spontánních pohybů, poloha vleže na břicho, 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 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 přípravkem Yasnal 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 i.v. s následnou úpravou dávky podle klinické odpovědi. Při podávání jiných cholinomimetik souběžně s kvarténními 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.

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.

Klinická účinnost a bezpečnost

Alzheimerova demence

U pacientů s Alzheimerovou demencí, kteří se účastnili klinických studií, způsobilo podávání jednorázových dávek 5 mg nebo 10 mg přípravku Yasnal ustálenou inhibici acetylcholinesterázové aktivity (měřené na membránách erytrocytů) o 63,6 % resp. o 77,3 % (při stanovení po aplikaci dávky). Ukázalo se, že inhibice acetylcholinesterázy (AChE) donepezil-hydrochloridem v erytrocytech koreluje se změnami ADAS-Cog, citlivé stupnice pro hodnocení kognitivních aspektů. Schopnost donepezil-hydrochloridu ovlivnit průběh základního neuropatologického děje studována nebyla. Proto se donepezil nedá považovat za látku, která má nějaký vliv na progresi choroby.

Účinnost léčby donepezilem byla sledována ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích; dvě studie trvaly šest měsíců a dvě studie jeden rok.

Po ukončení šestiměsíční klinické studie byla provedena analýza léčby pomocí kombinace třech kritérií účinnosti: ADAS-Cog (vyhodnocení kognitivních funkcí), Clinical Interview Based Impression of Change with Caregiver Input – CIBIC + (vyhodnocení globálních funkcí) a Activities of Daily Living Subscale of the Clinical dementia Rating Scale (vyhodnocení schopností ve společenském styku, v domácím prostředí, zájmech a osobní péči).

Pacienti, kteří splnili kritéria zmíněná níže, byli zhodnoceni jako osoby reagující na léčbu.

Odpověď = Zlepšení ADAS-Cog nejméně o 4 body
Žádné zhoršení CIBIC +
Žádné zhoršení schopností ve společenském styku, v domácím prostředí, zájmech a osobní péči (Activities of Daily Living Subscale of the Clinical dementia Rating Scale).

	% odpovědi	
	počet pacientů určených k léčbě n=365	počet hodnocených pacientů n=352
skupina s placebem	10 %	10 %
skupina - Donepezil 5 mg	18 %*	18 %*
skupina - Donepezil 10 mg	21 %*	22 %**

*p<0,05

**p<0,01

Donepezil v závislosti na dávce způsoboval statisticky významný nárůst procenta pacientů, kteří byli vyhodnoceni jako osoby reagující na léčbu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je maximálních plazmatických hladin dosaženo po přibližně 3 až 4 hodinách. Plazmatická koncentrace a plocha pod křivkou jsou úměrně závislé 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 donepezil-hydrochloridu.

Distribuce

Donepezil-hydrochlorid se u člověka přibližně z 95 % váže na plazmatické proteiny. Vazba aktivního metabolitu 6-O-desmethyldonepezilu na plazmatické proteiny není známa. Distribuce donepezil-hydrochloridu v různých tělesných tkáních nebyla s konečnou platností studována. Nicméně v bilanční studii prováděné na zdravých mužských dobrovolnících zůstalo 240 hodin po podání jednotlivé dávky 5 mg donepezil-hydrochloridu značeného ¹⁴C přibližně 28 % ze značeného množství nevyloučeno. To naznačuje, že donepezil-hydrochlorid a/nebo jeho metabolity mohou v těle přetrvávat více než 10 dní.

Biotransformace/Eliminace

Donepezil-hydrochlorid je vylučován močí jak v nezměněné formě, tak biotransformován systémem cytochromu P450 na řadu metabolitů, z nichž všechny nebyly dosud identifikovány. Po podání jedné 5mg dávky ¹⁴C značeného donepezil-hydrochloridu byla plazmatická hladina radioaktivity, vyjádřená v procentech podané dávky, přítomna převážně ve formě nezměněného donepezil-hydrochloridu (30 %), 6-O-desmethyl donepezilu (11 % - jediný metabolit vykazující podobnou aktivitu jako donepezil-hydrochlorid), 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. To naznačuje, že hlavními cestami vylučování je biotransformace a vylučování močí. Nejsou k dispozici žádné důkazy naznačující enterohepatální recirkulaci donepezil-hydrochloridu anebo kteréhokoli z jeho metabolitů.

Plazmatické koncentrace donepezilu klesají s poločasem přibližně 70 hodin.

Jiné zvláštní populace

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

Porucha funkce jater

Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater měli zvýšené koncentrace donepezilu v ustáleném stavu; střední AUC o 48 % a střední 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 stimulator (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 000násobek plazmatické koncentrace v ustáleném stavu. *In vivo* nebyly pozorovány žádné klastogenní nebo genotoxické účinky na mikronukleus myši. V dlouhodobých studiích karcinogenity u potkanů nebo myši nebylo prokázáno onkogenní působení.

Donepezil-hydrochlorid neměl žádný vliv na plodnost u 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 lidská dávka (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

monohydrát laktosy
mikrokrytalická celulóza
kukuřičný škrob
hyprolosa
magnesium-stearát

Potahová vrstva

oxid titaničitý (E 171)
hypromelosa 2910/5
makrogol 400
žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velikost balení: 28 potahovaných tablet v blistrech (OPA/Al/PVC//Al), v krabici.

Upozornění:

Text na blistru je v rumunštině.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

Souběžný dovozce

ViaPharma s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

06/167/06-C/PI/022/21

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 1. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 5. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).