

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Landex 5 mg potahované tablety

Landex 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Landex 5 mg potahované tablety

Jedna 5mg tableta obsahuje 5 mg donepezil-hydrochloridu, což odpovídá 4,56 mg donepezilu.

Landex 10 mg potahované tablety

Jedna 10mg tableta obsahuje 10 mg donepezil-hydrochloridu, což odpovídá 9,12 mg donepezilu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Landex 5 mg potahované tablety

5mg potahované tablety: bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety bez zápachu až téměř bez zápachu, se stylizovaným E381 na jedné straně.

Landex 10 mg potahované tablety

10mg potahované tablety: bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety bez zápachu až téměř bez zápachu, se stylizovaným E382 na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Landex 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 jedenkrát 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 donepezilu dosáhla ustáleného stavu. Po klinickém zhodnocení účinku léčby dávkou 5 mg/den za období prvního měsíce lze dávku přípravku Landex zvýšit na 10 mg jedenkrát denně. Maximální doporučená denní dávka je 10 mg. Dávky vyšší než 10 mg/den nebyly v klinických hodnoceních sledovány.

Léčbu musí zahájit a kontrolovat lékař, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou Alzheimerovy demence. Diagnóza musí být stanovena podle přijatých doporučení (např. DSM IV, ICD 10). Léčba donepezilem smí být zahájena jen tehdy, je-li k dispozici ošetřující osoba, která může užívání léku u nemocného pravidelně kontrolovat. V udržovací léčbě lze pokračovat tak dlouho, dokud je zřejmý

terapeutický přínos pro pacienta. Proto musí být klinický přínos donepezilu pravidelně přehodnocován. Jestliže již není zřejmý žádný terapeutický účinek, je nutno zvážit ukončení léčby. Individuální odpověď na donepezil nelze předvídat.

Po ukončení léčby dochází k postupnému snižování příznivých účinků přípravku Landex. Po náhlém vysazení jeho podávání nebyl pozorován žádný rebound fenomén.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin (viz bod 4.4)

U pacientů s poruchou funkce ledvin lze aplikovat podobné dávkovací schéma, protože clearance donepezil hydrochloridu tímto stavem není ovlivněna.

Porucha funkce jater (viz body 4.4, 4.8 a 5.2)

Vzhledem k možné zvýšené expozici u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater, je nutné dávku zvyšovat postupně v závislosti na individuální snášenlivosti. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné údaje.

Pediatrická populace

Použití přípravku Landex u dětí a dospívajících mladších 18 let věku se nedoporučuje.

Způsob podání

K perorálnímu podání.

Přípravek je nutno užívat perorálně večer, těsně před ulehnutím.

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

4.3 Kontraindikace

Landex je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku, deriváty piperidinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost donepezilu u pacientů s těžkou Alzheimerovou demencí, s jinými typy demence nebo jinými typy poruchy paměti (např. s poklesem kognitivních schopností v důsledku věku) nebyla dosud stanovena.

Anestezie

Landex jako inhibitor cholinesterázy může během anestezie prohloubit svalovou relaxaci sukcinylocholinového typu.

Kardiovaskulární onemocnění

V důsledku svého farmakologického účinku mohou mít inhibitory cholinesterázy vagotonické účinky na srdeční frekvenci (např. bradykardie). Potenciál pro toto působení je zvláště důležitý u pacientů se sick sinus syndromem nebo s jinými poruchami supraventrikulárního srdečního vedení, jako je sinoatriální nebo atrioventrikulární blok.

Byly hlášeny 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 onemocnění

U pacientů se zvýšeným rizikem tvorby vředů, např. s vředovou chorobou v anamnéze, nebo při současné léčbě nesteroidními antirevmatiky (NSAID), je nutné sledovat symptomy. Klinické studie s donepezilem však v porovnání s placebem neprokázaly žádné zvýšení incidence ani peptické vředové choroby, ani gastrointestinálního krvácení.

Urogenitální trakt

Cholinomimetika mohou způsobit obstrukci výtokové části močového měchýře, přestože to nebylo v klinických hodnoceních s donepezilem pozorováno.

Neurologická onemocnění

Má se za to, že cholinomimetika mají určitý potenciál vyvolávat generalizované křeče. Záchvaty však mohou být rovněž jedním z projevů Alzheimerovy choroby.

Cholinomimetika mohou mít potenciál k exacerbaci nebo indukci extrapyramidových příznaků.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

V souvislosti s donepezilem byl hlášen velmi vzácně se vyskytující NMS, potenciálně život ohrožující stav charakterizovaný hypertermií, svalovou rigiditou, vegetativní labilitou, poruchami vědomí a zvýšenými hladinami sérové kreatinfosfokinázy, zvláště u pacientů, kteří jsou současně také léčeni antipsychotiky. K dalším příznakům může patřit myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní selhání ledvin.

Pokud se u pacienta objeví příznaky nasvědčující možný rozvoj NMS nebo pokud se objeví nevysvětlitelná vysoká horečka i bez dalších klinických známek NMS, léčba by měla být přerušena.

Plicní onemocnění

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

Současnému podávání donepezil-hydrochloridu s jinými inhibitory acetylcholinesterázy, agonisty nebo antagonisty cholinergního systému je nutno se vyvarovat.

Závažná porucha funkce jater

Pro pacienty se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje.

Mortalita v klinických hodnoceních vaskulární demence

Byly provedeny tři šestiměsíční klinické studie, ve kterých byly sledovány subjekty splňující kritéria NINDS-AIREN pro pravděpodobný nebo možný výskyt vaskulární demence (VaD). Kritéria NINDS-AIREN jsou navržena tak, aby identifikovala pacienty, u nichž se demence zdá být způsobena výhradně vaskulárními faktory, a aby vyloučila pacienty s Alzheimerovou chorobou.

V první studii byla mortalita 2/198 (1,0 %) u 5 mg donepezil-hydrochloridu, 5/206 (2,4 %) u 10 mg donepezil-hydrochloridu a 7/199 (3,5 %) u placeba. Ve druhé studii byla mortalita 4/208 (1,9 %) u 5 mg donepezil-hydrochloridu, 3/215 (1,4 %) u 10 mg donepezil-hydrochloridu a 1/193 (0,5 %) u placeba. Ve třetí studii byla mortalita 11/648 (1,7 %) u 5 mg donepezil-hydrochloridu a 0/326 (0 %) u placeba.

Kombinovaná mortalita ve třech studiích VaD byla u skupiny léčené donepezil-hydrochloridem (1,7 %) numericky vyšší než u skupiny s placebem (1,1 %), tento rozdíl však nebyl statisticky významný. Většina úmrtí pacientů užívajících buď donepezil-hydrochlorid, nebo placebo byla pravděpodobně způsobena různými vaskulárními příčinami, které lze očekávat u starší populace se základní vaskulární chorobou. Analýza všech závažných nefatálních a fatálních vaskulárních příhod neprokázala žádný rozdíl v četnosti výskytu ve skupině užívající donepezil-hydrochlorid ve srovnání s placebem.

V souhrnu studií Alzheimerovy choroby (n=4146), a když tyto studie Alzheimerovy choroby zahrnovaly studie vaskulární demence (celkové n=6888), převyšovala mortalita ve skupinách s placebem numericky mortalitu ve skupinách s donepezil-hydrochloridem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Donepezil-hydrochlorid a ani žádný z jeho metabolitů neinhibuje u člověka metabolismus theofylinu, warfarinu, cimetidinu nebo digoxinu. Metabolismus donepezilu není ovlivněn současným podáváním digoxinu nebo cimetidinu.

V *in vitro* studiích bylo prokázáno, že se na metabolismu donepezilu podílí izoenzym 3A4 cytochromu P450 a v menší míře i 2D6. Studie lékových interakcí prováděné *in vitro* ukázaly, že ketokonazol a chinidin, inhibitory CYP3A4 a 2D6, inhibují metabolismus donepezilu. Proto tyto i jiné inhibitory CYP3A4, jako je itraconazol a erythromycin, a inhibitory CYP2D6, jako je fluoxetin, by mohly metabolismus donepezilu inhibovat. Ve studii se zdravými dobrovolníky zvýšil ketokonazol střední hodnotu koncentrace donepezilu o 30 %.

Induktory enzymů, jako je rifampicin, fenytoin, karbamazepin a alkohol, mohou hladiny donepezilu snižovat. Protože rozsah inhibičního nebo indukčního účinku není znám, je nutno tyto lékové kombinace používat s opatrností.

Donepezil-hydrochlorid má potenciál interferovat s léky s anticholinergní aktivitou. Také má potenciál k synergickému působení při současné léčbě zahrnující léky jako je sukcynylcholin, jiné neuromuskulární blokátory, cholinergní agonisté nebo betablokátory, které mají vliv na srdeční vedení.

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)

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání donepezilu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie u zvířat neprokázaly teratogenní účinek, ale prokázaly perinatální a postnatální toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Pokud to není zcela nezbytné, nemá být Landex v těhotenství používán.

Kojení

Donepezil se vylučuje do mléka potkanů. Není známo, zda se donepezil vylučuje do lidského mléka a žádné studie u kojících žen neexistují. Proto ženy užívající donepezil nemají kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Landex má malý nebo jen mírný vliv na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Demence může zhoršovat schopnost řídit dopravní prostředky nebo snižovat schopnost obsluhovat stroje. Donepezil může navíc způsobovat únavu, závratě a svalové křeče, především na začátku léčby nebo při zvyšování dávky.

Ošetřující lékař má u pacientů užívajících donepezil pravidelně vyhodnocovat schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat složité stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, hlášené ve více než jen ojedinělých případech, jsou uvedeny dále, podle třídy orgánových systémů a četnosti.

Četnosti jsou definovány takto: 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).

Třída 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	Záchvaty křečí*	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 Břišní diskomfort	Gastrointestinální krvácení Žaludeční a duodenální vředy Hypersalivace			
Poruchy jater a žlučových cest				Poruchy funkce jater 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		Inkontinence moči				

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest hlavy	Únava Bolest				
Vyšetření			Mírné zvýšení sérových koncentrací svalové kreatinkinázy			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Úrazy včetně pádů				

*Při vyšetřování pacientů s podezřením na synkopu nebo záchvat je třeba vzít v úvahu možný srdeční blok nebo dlouhé sinusové pauzy (viz bod 4.4).

**Hlášené halucinace, agitovanost a agresivní chování byly vyřešeny snížením dávky nebo ukončením léčby.

***V případech nevysvětlitelné dysfunkce jater je třeba zvážit vysazení přípravku Landex.

****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

Odhadovaný medián letální dávky 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, které zahrnovaly omezení spontánních pohybů, polohu vleže na břiše, potácivou chůzi, slzení, klonické záškuby, útlum dechu, slinění, miózu, fascikulace a sníženou teplotu povrchu těla.

Předávkování inhibitory cholinesterázy může vyústit v cholinergní krizi charakterizovanou těžkou nauzeou, zvracením, sliněním, pocením, bradykardií, hypotenzí, útlumem dechu, kolapsem a křečemi. Může se objevit postupující svalová slabost, která v případě postižení dýchacích svalů může vést až k úmrtí.

Jako u každého předávkování je nutné provést obecná podpůrná opatření. Při předávkování přípravkem Landex lze jako antidotum použít terciární anticholinergika, jako je atropin. Doporučuje se intravenózní aplikace atropin-sulfátu titrovaná podle účinku: počáteční dávka 1 mg až 2 mg i. v. s následnými dávkami podle klinické odpovědi. U jiných cholinomimetik při podávání současně s kvartérními anticholinergiky, jako je glykopyrolát, byly hlášeny 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: psychoanaleptika, léčiva proti demenci, anticholinesteráza.
ATC kód: N06DA02.

Mechanismus účinku

Donepezil-hydrochlorid je specifickým a reverzibilním inhibitorem acetylcholinesterázy, což je převládající cholinesteráza v mozku. Donepezil-hydrochlorid je *in vitro* více než tisíckrát účinnějším inhibitorem tohoto enzymu než butyrylcholinesterázy, enzymu vyskytujícího se hlavně mimo centrální nervový systém.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s Alzheimerovou demencí, kteří se zúčastnili klinických studií, způsobilo podávání dávek 5 mg nebo 10 mg donepezil-hydrochloridu v jedné denní dávce při rovnovážné koncentraci inhibiční aktivity acetylcholinesterázy (měřeno v membránách erytrocytů) 63,6 % a 77,3 %, měřeno po podání dávky. Ukázalo se, že inhibice acetylcholinesterázy (AChE) donepezil-hydrochloridem v červených krvinkách koreluje se změnami v ADAS-Cog, což je citlivá stupnice k vyšetřování vybraných aspektů poznávacích schopností. Potenciál donepezil-hydrochloridu ovlivnit průběh základních neuropatologických změn nebyl sledován. Nelze tedy říci, že by donepezil-hydrochlorid měl na rozvoj choroby nějaký vliv.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost léčby donepezilem byla sledována ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích, 2 šestiměsíčních a 2 trvajících jeden rok.

V šestiměsíční klinické studii byla po ukončení léčby účinnost donepezilu zhodnocena za použití 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 na léčbu = zlepšení ADAS-Cog nejméně o 4 body, žádné zhoršení CIBIC+ a žádné zhoršení Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale

	% odpovědi	
	Nemocní (Intent to treat)	Počet vyhodnotitelných nemocných
	n=365	n=352
Skupina placeba	10 %	10 %
Skupina léčená donepezil-hydrochloridem 5 mg	18 %*	18 %*
Skupina léčená donepezil-hydrochloridem 10 mg	21 %*	22 %**

* p<0,05

** p<0,01

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximálních plazmatických hladin je dosaženo přibližně za 3 až 4 hodiny po perorálním podání. Plazmatické koncentrace a plocha pod křivkou se zvyšují v závislosti na dávce. Biologický poločas je přibližně 70 hodin. Opakované podání denních dávek má za následek postupné dosažení rovnovážného stavu. Rovnovážného stavu plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně do 3 týdnů po zahájení léčby. Jakmile se rovnovážného stavu dosáhne, 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-O-desmethyldonepezilu na plazmatické bílkoviny není známa. Distribuce donepezil-hydrochloridu do různých tkání těla nebyla dosud podrobně studována. U zdravých dobrovolníků mužského pohlaví nebylo 240 hodin po aplikaci jednorázové dávky 5 mg donepezil-hydrochloridu značeného ^{14}C zachyceno přibližně 28 % značeného léčiva. To naznačuje, že donepezil-hydrochlorid a/nebo jeho metabolity mohou zůstat v organismu déle než 10 dní.

Biotransformace

Donepezil-hydrochlorid se jednak vylučuje močí v nezměněném stavu, jednak se biotransformuje systémem cytochromu P450 na řadu metabolitů, z nichž ne všechny byly 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-O-desmethyldonepezilu (11 % - jediný metabolit vykazující aktivitu podobnou účinku donepezil-hydrochloridu), donepezil-cis-N-oxidu (9 %), 5-O-desmethyldonepezilu (7 %) a glukuronidového konjugátu 5-O-desmethyldonepezilu (3 %).

Eliminace

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 důkazy naznačující enterohepatální recirkulaci donepezil-hydrochloridu a/nebo kteréhokoli z jeho metabolitů.

Plazmatické koncentrace donepezilu klesají s poločasem přibližně 70 hodin.

Pohlaví, rasa a kouření neměly na plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu žádný klinicky významný vliv. Farmakokinetika donepezilu nebyla formálně studována ani u zdravých starších jedinců, ani u pacientů s Alzheimerovou demencí nebo pacientů s vaskulární demencí. Střední hodnoty plazmatických hladin u pacientů jsou však téměř shodné s plazmatickými hladinami mladých zdravých dobrovolníků.

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater byly zjištěny vyšší rovnovážné plazmatické koncentrace donepezilu; střední hodnota AUC vyšší o 48 % a střední hodnota $C_{\max}$ 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 testech prováděných na bakteriálních nebo savčích buňkách. Určité klastogenní účinky byly pozorovány *in vitro* při koncentracích evidentně toxických pro buňky a převyšujících více než 3000krát plazmatické koncentrace v rovnovážném stavu. Na myším mikronukleárním modelu nebyly *in vivo* žádné klastogenní nebo genotoxické účinky pozorovány. V dlouhodobých studiích kancerogenity u potkanů nebo myši nebyl prokázán žádný onkogenní potenciál.

Donepezil-hydrochlorid neměl žádný vliv na plodnost u potkanů a nebyl teratogenní u potkanů ani králíků, ale měl slabý vliv na počet mrtvě narozených plodů a přežití mláďat, pokud byl podáván březím samicím potkanů v dávce 50krát vyšší než je lidská dávka (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
mikrokrytalická celulóza,
hypolosa částečně substituovaná,
magnesium-stearát.
Potahová vrstva tablety:
potahová soustava Opadry Y-1-7000 bílá: hypromelosa, oxid titaničitý (E171) a makrogol 400.

6.2 Inkompatability

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

28 nebo 56 potahovaných tablet se dodává v blistru z OPA/Al/PVC//Al nebo z PVC/PVdC//Al v papírové krabičce.

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

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Landex 5 mg potahované tablety: 06/374/09-C
Landex 10 mg potahované tablety: 06/375/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29.4.2009
Datum posledního prodloužení registrace: 17.5.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 10. 2022