

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Donepezil Arrow 5 mg orodisperzibilne tablete
Donepezil Arrow 10 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 5 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 5 mg donepezilijevega klorida, kar ustreza 4,56 mg donepezila.

Ena 10 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 10 mg donepezilijevega klorida, kar ustreza 9,12 mg donepezila.

Pomožne snovi:

Ena 5 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 28 mg sorbitola.

Ena 10 mg orodisperzibilna tableta vsebuje 28 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Bela do sivobela, okrogla, ploščata tableta s prirezanimi robovi, z oznako 'DE 5' na eni strani in '>' na drugi strani.

Bela do sivobela, okrogla, ploščata tableta s prirezanimi robovi, z oznako 'DE 10' na eni strani in '>' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tablete zdravila Donepezil Arrow so indicirane za simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude Alzheimerjeve demence.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

peroralna uporaba

Za odmerke, ki jih ni mogoče doseči/niso izvedljivi s to jakostjo zdravila, so na voljo druge jakosti tega zdravila.

Odrasli/starejši:

Zdravljenje se začne s 5 mg/dan (odmerjanje enkrat na dan). Bolnik naj zdravilo Donepezil Arrow vzame peroralno, zvečer, tik pred spanjem. Bolnik naj tableto položi na jezik in pusti, da razpade, preden jo pogoltne z vodo ali brez nje – kar mu bolj odgovarja. Odmerek 5 mg na dan je treba vzdrževati vsaj en mesec. To omogoči ovrednotenje najzgodnejših kliničnih odzivov na zdravljenje in vzpostavitev ravnovesne koncentracije donepezilijevega klorida. Po enomesečnem kliničnem ovrednotenju zdravljenja s 5 mg na dan je mogoče odmerek donepezilijevega klorida povečati na

10 mg/dan (odmerjanje enkrat na dan). Največji priporočeni dnevni odmerek je 10 mg. V kliničnih preskušanjih niso proučili odmerkov, večjih od 10 mg/dan.

Zdravljenje naj vpelje in nadzoruje zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem Alzheimerjeve demence. Bolezen mora biti diagnosticirana v skladu s sprejetimi smernicami (npr. DSM IV, MKB 10). Zdravljenje z donepezilijevim kloridom se sme začeti le, če je na voljo skrbnik, ki bo redno nadzoroval bolnikovo jemanje zdravila. Vzdrževalno zdravljenje se lahko nadaljuje, dokler ima bolnik od tega terapevtsko korist. Zaradi tega je treba klinično korist donepezilijevega klorida redno ocenjevati. Ko znakov terapevtskega učinka ni več, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. Individualnega odziva na donepezilijev klorid ni mogoče predvideti.

Po prenehanju zdravljenja koristni učinki donepezilijevega klorida postopoma izginejo.

Okvara ledvic:

Pri bolnikih z okvaro ledvic je mogoče uporabiti podobno odmerno shemo, saj okvara ledvic ne vpliva na očistek donepezilijevega klorida.

Okvara jeter:

Zaradi možnega povečanja izpostavljenosti pri blagi do zmerni okvari jeter (glejte poglavje 5.2) je treba odmerek povečevati glede na individualno prenašanje. Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni.

Otroci in mladostniki:

Zdravila Donepezil Arrow ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino donepezilijev klorid, derivate piperidinov ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba donepezilijevega klorida ni raziskana pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo demenco, z drugimi vrstami demence ali z drugimi vrstami prizadetosti spomina (npr. s kognitivnim poslabšanjem, povezanim s starostjo).

Anestezija: Možno je, da donepezilijev klorid kot zaviralec holinesteraze med anestezijo čezmerno poveča mišično relaksacijo, povzročeno s sukcinilholinom.

Bolezni srca in ožilja: Zaradi njihovega farmakološkega delovanja lahko zaviralci holinesteraze vagotonično vplivajo na srčno frekvenco (npr. povzročijo bradikardijo). Možnost takšnega delovanja je lahko posebno pomembna pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali drugimi supraventrikularnimi motnjami prevajanja, kot sta sinoatrijski ali atrioventrikularni blok.

Poročali so o primerih sinkope in konvulzij. Pri diagnostični obravnavi takšnih bolnikov je treba upoštevati možnost srčnega bloka ali dolgih sinusnih pavz.

Bolezni prebavil: Bolnike z večjim tveganjem za razvoj ulkusov, npr. bolnike z anamnezo ulkusne bolezni ali bolnike, ki sočasno jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila (*NSAIDs* - *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), je treba spremljati glede simptomov. Vendar klinične študije z donepezilijevim kloridom v primerjavi s placebom niso pokazale večje incidence ulkusne bolezni ali gastrointestinalnih krvavitev.

Sečila in spolovila: Holinomimetiki lahko ovirajo odtekanje urina iz sečnega mehurja, vendar v kliničnih preskušanjih z donepezilijevim kloridom tega niso opažali.

Bolezni živčevja: Konvulzije: domnevajo, da imajo holinomimetiki določen potencial za povzročanje generaliziranih konvulzij, vendar so konvulzivni napadi lahko tudi izraz Alzheimerjeve bolezni.

Holinomimetiki lahko poslabšajo ali izzovejo ekstrapiramidne simptome.

Nevroleptični maligni sindrom (NMS): NMS je stanje, ki lahko ogrozi življenje, za katerega so značilni hipertermija, mišična rigidnost, nestabilnost avtonomnega živčevja, spremenjena zavest in zvišane ravni serumske fosfokinaze. Poročali so, da se v povezavi z donepezilom pojavi zelo redko, zlasti pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antipsihotike. Dodatni znaki lahko vključujejo mioglobinurijo (rabdomiolizo) in akutno odpoved ledvic. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na NMS, ali visoka telesna temperatura brez jasnega vzroka in drugih kliničnih manifestacij NMS, je treba z zdravljenjem prenehati.

Pljučne bolezni: Bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni je treba zaviralce holinesteraz, zaradi njihovega holinomimetičnega, delovanja predpisovati previdno.

Izogibati se je treba sočasni uporabi donepezilijevega klorida in drugih zaviralcev acetilholinesteraze, agonistov ali antagonistov holineričnega sistema.

Huda okvara jeter: Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni.

Umrljivost v kliničnih preskušanjih vaskularne demence

Opravljena so bila tri 6-mesečna klinična preskušanja pri osebah, ki so ustrezale kriterijem Narodnega inštituta za nevrološke motnje in možgansko kap ter Mednarodnega združenja za raziskave in izobraževanje v nevrologiji (NINDS-AIREN) za verjetno ali možno vaskularno demenco (VaD). NINDS-AIREN kriteriji so namenjeni identifikaciji bolnikov, pri katerih kaže, da je do demence prišlo samo zaradi žilnih vzrokov, in izključujejo bolnike z Alzheimerjevo boleznijo. V prvi študiji je bila umrljivost 2/198 (1,0 %) pri bolnikih, ki so jemali 5 mg donepezilijevega klorida, 5/206 (2,4 %) pri bolnikih, ki so jemali 10 mg donepezilijevega klorida, in 7/199 (3,5 %) pri tistih, ki so jemali placebo. V drugi študiji je bila umrljivost 4/208 (1,9 %) pri bolnikih, ki so jemali 5 mg donepezilijevega klorida, 3/215 (1,4 %) pri bolnikih, ki so jemali 10 mg donepezilijevega klorida, in 1/193 (0,5 %) pri tistih, ki so jemali placebo. V tretji študiji je bila umrljivost 11/648 (1,7 %) pri bolnikih, ki so jemali 5 mg donepezilijevega klorida, in 0/326 (0 %) pri bolnikih, ki so jemali placebo. Umrljivost v vseh treh študijah vaskularne demence je bila v skupini z donepezilijevim kloridom številčno večja (1,7 %) kot v skupini s placebom (1,1 %), vendar razlika ni bila statistično značilna. Kaže, da je bila večina smrti bolnikov, ki so jemali donepezilijev klorid ali placebo, posledica različnih žilnih vzrokov, ki jih je mogoče pričakovati v populaciji starejših ljudi z že prej prisotno žilno boleznijo. Analiza vseh resnih žilnih dogodkov (s smrtnim izidom ali brez njega) ni pokazala razlike v pogostnosti pojavljanja med skupinama z donepezilijevim kloridom oziroma s placebom.

V združeni analizi študij Alzheimerjeve bolezni (n=4.146) in pri združevanju podatkov študij Alzheimerjeve bolezni in študij drugih demenc, vključno z vaskularnimi demencami, (skupno n=6.888 bolnikov) je umrljivost v skupinah s placebom številčno preseгла umrljivost v skupinah z donepezilijevim kloridom.

Pomožne snovi:

To zdravilo vsebuje sorbitol. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Donepezilijev klorid in/ali katerikoli njegovi presnovki ne zavirajo presnove teofilina, varfarina, cimetidina ali digoksina pri ljudeh. Sočasna uporaba digoksina ali cimetidina ne vpliva na presnovo donepezilijevega klorida.

Študije *in vitro* so pokazale, da pri presnovi donepezilijevega klorida sodelujeta izoencima citokroma P450 3A4 in v manjši meri 2D6. Študije medsebojnega delovanja zdravil *in vitro* kažejo, da ketokonazol, zaviralec CYP3A4, in kinidin, zaviralec CYP2D6, zavirata presnovo donepezilijevega klorida. Zato bi lahko ta dva in drugi zaviralci CYP3A4, kot sta itrakonazol in eritromicin, ter zaviralci CYP2D6, kot je fluoksetin, zavirali presnovo donepezilijevega klorida. V študiji pri zdravih prostovoljcih je ketokonazol povečal povprečno koncentracijo donepezilijevega klorida za približno 30 %.

Induktorji encimov, kot so rifampicin, fenitoin, karbamazepin in alkohol, lahko znižajo ravni donepezilijevega klorida. Ker obseg zaviralnega ali indukcijskega učinka ni znan, je treba take kombinacije zdravil uporabljati previdno.

Donepezilijev klorid lahko ovira delovanje zdravil, ki imajo antiholinergične učinke. Poleg tega obstaja možnost sinergističnega delovanja pri sočasni uporabi zdravil, kakršna so sukcinilholin, drugi zaviralci živčnomišičnega prenosa, holinergični agonisti ali antagonist adrenergičnih receptorjev beta, ki vplivajo na srčno prevajanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost:

O uporabi donepezilijevega klorida pri nosečnicah ni zadostnih podatkov.

Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka, pokazale pa so perinatalno in postnatalno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Donepezil Arrow se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno.

Dojenje:

Donepezilijev klorid se pri podganah izloča v mleko. Ni znano, ali se donepezilijev klorid pri ljudeh izloča v materino mleko. Študij pri doječih ženskah ni, zato ženske, ki jemljejo donepezilijev klorid, ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Donepezil Arrow ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Demenca lahko zmanjša sposobnost za vožnjo ali poslabša zmožnost za upravljanje s stroji. Poleg tega lahko donepezilijev klorid izzove utrujenost, omotico in mišične krče, predvsem na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka. Lečeči zdravnik mora redno ocenjevati zmožnost bolnikov, ki jemljejo donepezilijev klorid, da še naprej vozijo ali upravljajo s kompleksnimi stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni dogodki so diareja, mišični krči, utrujenost, navzea, bruhanje in nespečnost.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pogosteje kot v posameznem primeru, so navedeni spodaj po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki

Infekcijske in parazitske bolezni		prehlad			
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija			
Psihiatrične motnje		halucinacije** agitacija** agresivno vedenje**			
Bolezni živčevja		sinkopa* omotica nespečnost	epileptični napad*	ekstrapiramidni simptomi	nevroleptični maligni sindrom
Srčne bolezni			bradikardija	sinoatrialni blok atrioventrikularni blok	
Bolezni prebavil	diareja navzea	bruhanje trebušne motnje	gastrointestinalna krvavitev želodčni in duodenalni ulkusi		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				disfunkcija jeter, vključno s hepatitisom***	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaji srbenje			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči			
Bolezni sečil		inkontinenca urina			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	glavobol	utrujenost bolečina			
Preiskave			majhno povečanje koncentracije mišične kreatin-kinaze v serumu		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		nezgoda			

* Pri diagnostični obravnavi bolnikov zaradi sinkope ali epileptičnih napadov je treba upoštevati možnost srčnega bloka ali dolgih sinusnih pavz (glejte poglavje 4.4).

** Poročali so o primerih halucinacij, agitacije in agresivnega vedenja, ki so izzveneli po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

*** V primerih nepojasnjenega poslabšanja delovanja jeter je treba razmisliti o ukinitvi donepezilijevega klorida.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

Ocenjeni mediani smrtni odmerek donepezilijevega klorida po uporabi enega peroralnega odmerka je pri miših 45 mg/kg in pri podganah 32 mg/kg ali približno 225-kratni oz. 160-kratni največji priporočeni odmerek za človeka, ki znaša 10 mg na dan. Pri živalih so opazili od odmerka odvisne znake holinergične stimulacije, med drugim manj spontanega gibanja, ležanje na trebuhu, opotekajočo hojo, solzenje, klonične konvulzije, depresijo dihanja, slinjenje, miozo, fascikulacije in znižano temperaturo površine telesa.

Preveliko odmerjanje zaviralcev holinesteraze lahko povzroči holinergično krizo, za katero so značilni huda navzea, bruhanje, slinjenje, znojenje, bradikardija, hipotenzija, depresija dihanja, kolaps in konvulzije. Možna je napredujoča mišična šibkost, ki lahko povzroči smrt, če zajame dihalne mišice.

Zdravljenje:

Uvesti je treba splošne podporne ukrepe. Kot antidot pri prevelikem odmerjanju donepezilijevega klorida se lahko uporabi terciarne antiholinergike, na primer atropin. Priporočljiva je intravenska uporaba atropinijevega sulfata, titriranega na učinek: začetni odmerek je 1,0 do 2,0 mg intravensko, poznejše odmerke pa je treba prilagoditi kliničnemu odzivu. Pri drugih holinomimetikih so med sočasno uporabo kvaternarnih antiholinergikov, kot je npr glikopirolat, poročali o atipičnih odzivih krvnega tlaka in srčne frekvence. Ni znano, ali je donepezilijev klorid in/ali njegove presnovke mogoče odstraniti z dializo (hemodializo, peritonelano dializo ali hemofiltracijo).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje demence, antiholinesteraze, oznaka ATC: N06DA02.

Donepezilijev klorid je specifičen in reverzibilen zaviralec acetilholinesteraze, ki je poglavitna holinesteraza v možganih. *In vitro* je donepezilijev klorid več kot 1.000-krat močnejši zaviralec tega encima kot butirilholinesteraze, to je encima, ki ga je mogoče najti predvsem izven centralnega živčevja.

Alzheimerjeva demenca

Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih, je uporaba enkratnih dnevni odmerkov 5 mg ali 10 mg donepezila v stanju dinamičnega ravnovesja zavrla delovanje acetilholinesteraze (merjene v membranah eritrocitov) za 63,6 % oziroma 77,3 %, merjeno po zaužitju odmerka. Dokazano je, da zaviranje acetilholinesteraze (*AChE* - *acetylcholinesterase*) z donepezilijevim kloridom v eritrocitih korelira s spremembami na ADAS-cog, ki je občutljiva lestvica za preiskavo izbranih vidikov kognicije. Zmožnost donepezilijevega klorida za spremembo poteka osnovne nevropatologije ni raziskana. Zato ni mogoče domnevati, da donepezilijev klorid vpliva na napredovanje bolezni.

Učinkovitost zdravljenja Alzheimerjeve demence z donepezilijevim kloridom so raziskali v štirih s placebom primerjanih preskušanjih: dveh 6-mesečnih in dveh enoletnih.

V 6-mesečnem kliničnem preskušanju so ob zaključku zdravljenja z donepezilijevim kloridom opravili analizo na podlagi treh kriterijev učinkovitosti: glede na lestvico ADAS-Cog (merilo kognitivne zmogljivosti), glede na celotno zdravnikovo oceno bolnika, ki temelji na podlagi pogovora in zajema tudi podatke, ki jih daje skrbnik; ocena je merilo celotnega funkcioniranja bolnika (*Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input*) ter na podlagi lestvice aktivnosti vsakdanjega življenja (*Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale*), ki je podlestvica klinične lestvice za ocenjevanje demence (*Clinical Dementia Rating Scale*; merilo sposobnosti ravnanja v javnosti, doma, pri konjičkih in osebni negi).

Za bolnike, ki so ustrezali spodaj navedenim kriterijem, je veljalo, da so se odzvali na zdravljenje.

Odziv = izboljšanje za vsaj 4 točke po ADAS-Cog,
brez poslabšanja po CIBIC in
brez poslabšanja na lestvici aktivnosti vsakdanjega življenja, ki je podlestvica
klinične lestvice za ocenjevanje demence

	% odziva	
	v preskušanje vključeni bolniki (<i>Intent to Treat Population</i>) n = 365	ocenjeni bolniki (<i>Evaluable population</i>) n = 352
skupina s placebom	10 %	10 %
skupina s 5 mg donepezilijevega klorida	18 %*	18 %*
skupina z 10 mg donepezilijevega klorida	21 %*	22 %**

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

Donepezil je od odmerka odvisno, statistično značilno povečal delež bolnikov, za katere so ocenili, da so se odzvali na zdravljenje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: Največje koncentracije v plazmi so dosežene približno 3 do 4 ure po peroralni uporabi. Koncentracija v plazmi in površina pod krivuljo se povečujeta sorazmerno z odmerkom. Terminalni dispozicijski razpolovni čas je približno 70 ur: uporaba več odmerkov enkrat na dan torej povzroči postopno približevanje stanju dinamičnega ravnovesja. Približno stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 3 tednih po začetku zdravljenja. Ko je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo, se koncentracija donepezilijevega klorida v plazmi in z njo povezano farmakodinamično delovanje čez dan le malo spreminjata.

Hrana ni vplivala na absorpcijo donepezilijevega klorida.

Porazdelitev: Donepezilijev klorid je približno 95 % vezan na beljakovine človeške plazme. Količina je vezava aktivnega presnovka 6-O-desmetildonepezila na plazemske beljakovine, ni znano. Porazdelitev donepezilijevega klorida v različnih telesnih tkivih ni popolnoma raziskana, vendar je v študiji masnega ravnotežja, opravljeni pri zdravih moških prostovoljcih 240 ur po uporabi enega odmerka 5 mg donepezilijevega klorida, označenega s ¹⁴C, ostalo neizločenega približno 28 % označevalca. To kaže, da lahko donepezilijev klorid in/ali njegovi presnovki ostanejo v telesu več kot 10 dni.

Presnova/Izločanje: Donepezilijev klorid se v urin izloča tako nespremenjen kot v obliki številnih presnovkov, ki nastanejo s posredovanjem sistema citokroma P450 in vsi še niso bili določeni. Po uporabi enega odmerka 5 mg donepezilijevega klorida, označenega s ¹⁴C, je bila radioaktivnost v plazmi, izražena kot odstotek uporabljenega odmerka, prisotna predvsem kot nespremenjeni

donepezilijev klorid (30 %), 6-O-desmetildonepezil (11 % - edini presnovek, ki ima podobno aktivnost kot donepezilijev klorid), donepezil-cis-N-oksidi (9 %), 5-O-desmetildonepezil (7 %) in glukuronidni konjugat 5-O-desmetildonepezila (3 %). Približno 57 % celotne aplicirane radioaktivnosti se je pojavilo v urinu (17 % kot nespremenjeni donepezil), 14,5 % pa v blatu, kar kaže, da sta biotransformacija in izločanje v urin glavni poti izločanja. Dokazov o enterohepatičnem kroženju donepezilijevega klorida in/ali katerega od njegovih presnovkov ni.

Koncentracija donepezilijevega klorida v plazmi upada z razpolovnim časom približno 70 ur.

Spol, rasa in anamneza kajenja nimajo klinično pomembnega vpliva na koncentracijo donepezilijevega klorida v plazmi. Farmakokinetika donepezilijevega klorida pri zdravih starejših preiskovancih ali bolnikih z Alzheimerjevo ali vaskularno demenco ni bila formalno raziskana, vendar so se povprečne vrednosti v plazmi pri bolnikih skoraj povsem skladale s tistimi pri mladih zdravih prostovoljcih.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je bila koncentracija donepezilijevega klorida v stanju dinamičnega ravnovesja povečana: povprečna AUC je bila povečana za 48 % in povprečna C_{max} za 39 % (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Obsežno testiranje pri poskusnih živalih je pokazalo, da ima ta spojina malo drugih učinkov razen zelenih farmakoloških učinkov, ki se skladajo z njenim holinergičnim stimulacijskim delovanjem (glejte poglavje 4.9). Donepezil v mutacijskih preizkusih z bakterijskimi celicami in celicami sesalcev ni mutagen. *In vitro* so opazili nekaj klastogenih učinkov pri koncentracijah, ki so bile za celice očitno toksične in so dosegale več kot 3.000-kratno plazemsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja. V mišjem mikrojedrnem modelu *in vivo* niso opazili klastogenih ali drugih genotoksičnih učinkov. V dolgotrajnih študijah karcinogenosti niso niti pri podganah niti pri miših ugotovili znakov onkogenega potenciala.

Donepezilijev klorid ni vplival na plodnost podgan in pri podganah in kuncih ni bil teratogen, je pa nekoliko vplival na mrtvoskotenost in zgodnje preživetje mladičev, če so ga dajali brejim podganam v 50-kratnem človeškem odmerku (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
sorbitol (E420)
krospovidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev stearil fumarat
natrijev saharinat
aroma poprove mete

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Alu/Alu pretisni omoti v pakiranjih po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ali 120 tablet na škatlo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Arrow Generics Limited, Unit 2,
Eastman Way, Stevenage, Hertfordshire, SG1 4SZ, Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00498/001-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

27. 06. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 03. 2015