

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dolzep 5 mg orodisperzibilne tablete

Dolzep 10 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 5 mg donepezilijevega klorida, kar ustreza 4,56 mg donepezila. Pomožne snovi z znanim učinkom: 98,55 mg laktoze/orodisperzibilno tableto.

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 10 mg donepezilijevega klorida, kar ustreza 9,12 mg donepezila. Pomožne snovi z znanim učinkom: 197,34 mg laktoze/orodisperzibilno tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Orodisperzibilne tablete.

Dolzep 5 mg tablete so umazano bele okrogle tablete premera približno 7,6 mm z oznako »5« na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Dolzep 10 mg tablete so umazano bele okrogle tablete premera približno 9,4 mm z oznako »10« na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tablete Dolzep so indicirane za simptomatsko zdravljenje blage do zmerno hude Alzheimerjeve demence.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli/starejši

Zdravljenje začnemo z odmerkom 5 mg enkrat na dan. Odmerek 5 mg na dan je treba vzdrževati vsaj en mesec; to omogoči ovrednotenje najzgodnejših kliničnih odzivov na zdravljenje in vzpostavitev ravnotežne koncentracije donepezilijevega klorida. Po enomesečnem kliničnem ovrednotenju zdravljenja z odmerkom 5 mg na dan lahko odmerek zdravila Dolzep povečamo na 10 mg enkrat na dan. Največji priporočeni dnevni odmerek je 10 mg. Odmerki, večji od 10 mg na dan, v kliničnih preskušanjih niso bili raziskani.

Zdravljenje mora vpeljati in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje pri diagnosticiranju in zdravljenju Alzheimerjeve demence. Bolezen mora biti diagnosticirana v skladu s sprejetimi smernicami (npr. DSM

IV, MKB 10). Zdravljenje z donepezilom smemo začeti le, če je na voljo skrbnik, ki bo redno nadzoroval bolnikovo jemanje zdravila. Vzdrževalno zdravljenje se lahko nadaljuje, dokler za bolnika obstaja terapevtska korist, zato je treba klinično korist donepezila redno ocenjevati. Ko znakov terapevtskega učinka ni več, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. Individualnega odziva na donepezil ni mogoče predvideti.

Po prenehanju zdravljenja je opazno postopno izginjanje koristnih učinkov zdravila Dolzep.

Okvara ledvic ali jeter

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

Zaradi možnega povečanja izpostavljenosti pri blagi do zmerni okvari jeter (glejte poglavje 5.2) je treba odmerek povečevati v skladu z individualnim prenašanjem. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

Pediatrična populacija

Zdravila Dolzep ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

Način uporabe

Bolnik mora zdravilo Dolzep zaužiti zvečer, tik preden gre spat. Tableto mora položiti na jezik in pustiti, da se razpusti, preden jo pogoltne, bodisi z vodo ali brez nje (po želji).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za donepeziljev klorid, piperidinske derivate ali katero od pomožnih snovi, navedenih v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila Dolzep ni raziskana pri bolnikih s hudo Alzheimerjevo demenco, drugimi vrstami demence in drugimi vrstami spomske prizadetosti (npr. s kognitivnim poslabšanjem, povezanim s starostjo).

Anestezija

Verjetno je, da donepezil kot zaviralec holin-esteraze med anestezijo čezmerno poveča mišično relaksacijo, povzročeno s sukcinilholinom.

Bolezni srca in ožilja

Zaradi svojega farmakološkega delovanja lahko zaviralci holin-esteraze vagotonično vplivajo na srčno frekvenco (npr. povzročijo bradikardijo). Možnost takšnega delovanja je lahko še zlasti pomembna pri bolnikih s sindromom bolnega sinusnega vozla ali drugimi supraventrikularnimi motnjami prevajanja, npr. sinoatrijskim ali atrioventrikularnim blokom.

Opisani so primeri sinkope in epileptičnih napadov. Pri diagnostični obravnavi takšnih bolnikov je treba upoštevati možnost srčnega bloka ali dolgih sinusnih pavz.

Bolezni prebavil

Bolnike, ki jih bolj ogrožajo ulkusi (npr. bolnike z anamnezo ulkusne bolezni ali bolnike, ki sočasno jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila), je treba nadzirati glede simptomov. Vendar klinične študije z donepezilom v primerjavi s placebom niso pokazale večje incidence peptične ulkusne bolezni ali gastrointestinalnih krvavitev.

Sečila in spolovila

Holinomimetiki lahko ovirajo odtekanje urina iz sečnega mehurja, vendar tega med kliničnimi preskušanji z donepezilom niso opazili.

Bolezni živčevja

Epileptični napadi - domnevajo, da imajo holinomimetiki določen potencial za povzročanje generaliziranih konvulzij, vendar so lahko epileptični napadi tudi izraz Alzheimerjeve bolezni.

Holinomimetiki morda lahko izzovejo ekstrapiramidne simptome ali jih poslabšajo.

Pljučne bolezni

Bolnikom z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni je treba zaviralce holin-esteraze zaradi holinomimetičnega delovanja predpisovati previdno.

Izogibati se je treba sočasni uporabi donepezila z drugimi zaviralci acetilholin-esteraze in z agonisti ali antagonistami holinergičnega 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 izpolnjevale merila NINDS-AIREN za verjetno ali možno vaskularno demenco (VaD). Merila NINDS-AIREN so oblikovana za identifikacijo bolnikov, pri katerih kaže, da je do demence prišlo zgolj iz žilnih vzrokov in izključujejo bolnike z diagnozo Alzheimerjeve bolezni. V prvi študiji je bila umrljivost pri jemanju 5 mg donepezilijevega klorida 2/198 (1,0 %), pri jemanju 10 mg donepezilijevega klorida 5/206 (2,4 %) in pri placebo 7/199 (3,5 %). V drugi študiji je bila umrljivost pri jemanju 5 mg donepezilijevega klorida 4/208 (1,9 %), pri jemanju 10 mg donepezilijevega klorida 3/215 (1,4 %) in pri placebo 1/193 (0,5 %). V tretji študiji je bila umrljivost pri jemanju 5 mg donepezilijevega klorida 11/648 (1,7 %) in pri placebo 0/326 (0 %). V vseh treh študijah vaskularne demence skupaj je bila umrljivost v skupini z donepezilijevim kloridom številčno večja (1,7 %) kot v skupini s placebo (1,1 %), vendar razlika ni bila statistično značilna. Kot kaže, je bila večina smrti pri bolnikih, ki so dobivali donepezilijev klorid ali placebo, posledica različnih žilnih vzrokov, pričakovanih v tej starostniški populaciji z že obstoječo žilno boleznijo. Analiza vseh resnih žilnih dogodkov (s smrtnim izidom ali brez njega) ni pokazala, da bi se delež pojavljanja v skupini z donepezilijevim kloridom razlikoval glede na placebo.

Ko so kumulativno zajeli študije Alzheimerjeve bolezni (n = 4.146), in ko so te študije kumulativno zajeli še z drugimi študijami demence, vključno s študijami vaskularne demence (skupno n = 6.888), je umrljivost v skupini s placebo številčno presegla umrljivost v skupini z donepezilijevim kloridom.

Nevroleptični maligni sindrom (NMS)

NMS je stanje, ki lahko ogrozi življenje in za katerega so značilni zvišana telesna temperatura, mišična togost, nestabilnost avtonomnega živčevja, spremenjeno stanje zavesti in zvišana količina serumske kreatin fosfokinaze; dodatni znaki lahko vključujejo mioglobinurijo (rabdomioliza) in akutno ledvično odpoved.

Poročajo, da se NMS v povezavi z donepezilom zelo redko pojavlja, še posebej pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi druge antipsihotike.

Če bolnik razvije znake in simptome, ki kažejo na NMS, ali ima nepojasnjeno visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih znakov NMS, je potrebno zdravljenje prekiniti.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Donepezilijev klorid in/ali njegovi presnovki pri ljudeh ne zavirajo presnove teofilina, varfarina, cimetidina ali digoksina. Sočasna uporaba digoksina ali cimetidina ne vpliva na presnovo donepezilijevega klorida. Študije *in vitro* so pokazale, da pri presnovi donepezila sodelujeta izoencima citokroma P450 3A4 in v manjši meri 2D6. *In vitro* opravljene študije medsebojnega delovanja zdravil kažejo, da ketokonazol (zaviralec CYP3A4) in kinidin (zaviralec CYP2D6) zavirata presnovo donepezila. To pomeni, da bi lahko presnovo donepezila zavirali ta in drugi zaviralci CYP3A4, npr. itrakonazol in eritromicin, in zaviralci CYP2D6, npr. fluoksetin. V študiji pri zdravih prostovoljcih je ketokonazol povprečno koncentracijo donepezila povečal za približno 30 %. Induktorji encimov, npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin in alkohol, lahko zmanjšajo koncentracijo donepezila. Ker izrazitost zaviralnega oz. indukcijskega učinka ni znana, je treba takšne kombinacije zdravil uporabljati previdno. Donepezilijev klorid lahko ovira delovanje antiholinergičnih zdravil. Obstaja tudi možnost sinergističnega delovanja med sočasnim zdravljenjem z zdravili, kakršna so sukcinilholin, drugi živčnomišični blokatorji ali pa holinergični agonisti ali antagonist adrenergičnih receptorjev beta, ki vplivajo na srčno prevajanje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi donepezila pri nosečnicah ni zadostnih podatkov.

Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka, dokazani pa sta bili perinatalna in postnatalna toksičnost (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano.

Donepezila se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno.

Dojenje

Donepezil se pri podganah izloča v mleko. Ni znano, ali se donepezilijev klorid pri ljudeh izloča v materino mleko; raziskav pri doječih ženskah ni bilo. Zato ženske med zdravljenjem z donepezilom ne smejo dojiti.

Plodnost

Donepezil ni vplival na plodnost pri podganah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Donepezil ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Demenca lahko zmanjša sposobnost za vožnjo oz. poslabša zmožnost za upravljanje strojev. Poleg tega lahko donepezil izzove utrujenost, omotico in mišične krče, predvsem na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka. Zdravnik specialist medicine dela mora redno ocenjevati zmožnost bolnikov, ki jemljejo donepezil, da še naprej vozijo ali upravljajo zapletene stroje.

4.8 Neželene učinki

Najpogostejši neželeni učinki so driska, mišični krči, utrujenost, navzea, bruhanje in nespečnost.

Neželene reakcije, opisane pogosteje kot v posameznem primeru, so navedene spodaj po organskem sistemu in pogostnosti. Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redko ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	zelo pogosto	pogosto	občasno	redko	zelo redko
Infekcijske in parazitske bolezni		prehlad			
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija			
Psihiatrične motnje		halucinacije* agitacija* agresivno vedenje* nenormalne sanje ali nočne more*			
Bolezni živčevja		sinkopa** omotica nespečnost	epileptični napad**	ekstrapiramidni simptomi	nevroleptični maligni sindrom
Srčne bolezni			bradikardija	sinuatralni blok atrioventrikularni blok	
Bolezni prebavil	driska navzea	bruhanje trebušne motnje	gastrointestinalna krvavitev razjede na želodcu ali dvanajstniku		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				disfunkcija jeter, vključno s hepatitisom***	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj srbenje			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči			
Bolezni sečil		urinska inkontinenca			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	glavobol	utrujenost bolečine			
Preiskave			majhno povečanje koncentracije mišične		

			kreatin-kinaze v serumu		
Poškodbe in zastrupitve		nezgoda			

* Halucinacije, nenormalne sanje, more, vznemirjenost in agresivno vedenje so izginili po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

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

***V primeru nepojasnjene motnje delovanja jeter je potrebno razmisliti o prekinitvi uporabe zdravila Dolzep.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 7

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ocenjeni mediani smrtni odmerek donepezilijevega klorida po zaužitju enega odmerka je pri miših 45 mg/kg in pri podganah 32 mg/kg, kar je 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 njimi so bili zmanjšanje spontanega gibanja, ležanje na trebuhu, opotekajoča hoja, solzenje, klonične konvulzije, depresija dihanja, slinjenje, mioza, fascikulacije in znižana temperatura telesne površine.

Preveliko odmerjanje zaviralcev holin-esteraze 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.

Kot vselej v primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti splošne podporne ukrepe. Kot antidot pri prevelikem odmerjanju zdravila Dolzep je mogoče uporabiti terciarne antiholinergike, npr. atropin. Priporočljiva je intravenska uporaba atropinijevega sulfata, titriranega na učinek: začetni odmerek je od 1,0 do 2,0 mg i.v., poznejše odmerke pa je treba določiti glede na klinični odziv. Pri drugih holinomimetikih so med sočasno uporabo kvaternarnih antiholinergikov, kakršen je npr. glikopirilat, poročali o atipičnih odzivih krvnega tlaka in srčne frekvence. Ni znano, ali je donepezilijev klorid in/ali njegove presnovke mogoče odstraniti z dializo (hemodializo, peritonealno dializo ali hemofiltracijo).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Donepeziljev klorid je specifičen in reverzibilen zaviralec acetilholin-esteraze, ki je prevladujoča holin-esteraza v možganih. In vitro donepeziljev klorid več kot 1000-krat močneje zavira ta encim kot butirilholin-esterazo, ki se nahaja predvsem zunaj osrednjega živčevja.

Alzheimerjeva demenca

Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih, je uporaba enkratnih dnevni odmerkov 5 mg oz. 10 mg donepezila v stanju dinamičnega ravnovesja povzročila zaviranje acetilholin-esterazne aktivnosti (merjene v membranah eritrocitov) za 63,6 % (5 mg) oz. 77,3 % (10 mg), merjeno po zaužitju odmerka. Dokazano je, da zaviranje acetilholin-esteraze z donepeziljevim kloridom v eritrocitih korelira s spremembami po ADAS-Cog, občutljivi lestvici za preiskavo izbranih vidikov kognicije. Zmožnost donepeziljevega klorida za spremembo poteka osnovne nevropatologije ni raziskana. Zato ni mogoče domnevati, da donepezil vpliva na napredovanje bolezni.

Učinkovitost zdravljenja z donepezilom so raziskali v štirih s placebom nadzorovanih preskušanjih: dveh 6-mesečnih in dveh enoletnih.

V 6-mesečnih kliničnih preskušanjih so na koncu zdravljenja z donepezilom analizo opravili s kombinacijo treh meril učinkovitosti: ADAS-cog (merilo kognitivne zmogljivosti), *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input* (na pogovoru osnovani klinikov vtis o spremembah s podatki skrbnika – merilo celotnega funkcioniranja) in lestvice aktivnosti vsakodnevnega življenja, ki je podlestvica Klinične lestvice za ocenjevanje demence (merilo sposobnosti v zadevah skupnosti, doma, pri konjičkih in osebni negi).

Za bolnike, ki so izpolnili spodaj naštetá merila, je veljalo, da so se odzvali na zdravljenje.

Odziv = Izboljšanje za vsaj 4 točke po ADAS-cog

Brez poslabšanja CIBIC +

Brez poslabšanja na lestvici aktivnosti vsakodnevnega življenja, ki je podlestvica klinične lestvice za ocenjevanje demence

	% odziva	
	vključeni (<i>intent to treat population</i>) n = 365	ocenjeni (<i>evaluable population</i>) n = 352
Skupina s placebom	10%	10%
Skupina s 5 mg donepeziljevega klorida	18%*	18%*
Skupina z 10 mg donepeziljevega klorida	21%*	22%**

* p < 0,05

** p < 0,01

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Donepezil doseže največjo koncentracijo v plazmi približno 3 do 4 ure po peroralni uporabi. Koncentracija v plazmi in površina pod krivuljo se povečujeta sorazmerno z odmerkom. Terminalni dispoziციjski 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 s tem povezano farmakodinamično delovanje čez dan le malo spreminjata.

Hrana ne vpliva na absorpcijo donepezilijevega klorida.

Porazdelitev

Donepezilijev klorid je približno 95-odstotno vezan na beljakovine človeške plazme. Kolikšna 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 raziskavi masnega ravnotežja pri zdravih moških prostovoljcih 240 ur po uporabi enega 5 mg odmerka donepezilijevega klorida, označenega s ^{14}C , ostalo neizločenega približno 28 % označevalca. To kaže, da lahko donepezilijev klorid in/ali njegovi presnovki ostanejo v telesu več kot 10 dni.

Biotransformacija/izločanje

Donepezilijev klorid se v urinu izloča tako nespremenjen kot v obliki številnih presnovkov, ki nastanejo s posredovanjem sistema citokroma P450 in vsi še niso identificirani. Po uporabi enega 5 mg odmerka donepezilijevega klorida, označenega s ^{14}C , 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 glukoronidni 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 urinu glavni poti izločanja. Dokazov o enterohepatičnem kroženju donepezilijevega klorida in/ali katerega od njegovih presnovkov ni.

Plazemske koncentracije donepezila upadajo z razpolovnim časom približno 70 ur.

Spol, rasa in anamneza kajenja nimajo klinično pomembnega vpliva na koncentracijo donepezilijevega klorida v plazmi. Farmakokinetika donepezila pri zdravih starejših preiskovancih ali bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo ali bolnikih z vaskularno demenco ni bila formalno raziskana, vendar se je povprečna koncentracija v plazmi pri bolnikih povsem skladala s tisto pri mladih zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je bila koncentracija donepezila 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

Obširno testiranje na 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 bile več kot 3.000-krat večje od plazemskih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja. V mišjem mikrojedrnem modelu *in vivo* niso opazili klastogenih ali drugih genotoksičnih učinkov. V dolgotrajnih raziskavah 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 rahlo 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

laktoza monohidrat,
mikrokristalna celuloza,
magnezijev stearat,
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
kalijev acesulfamat.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Alu/PVC/Alu)

Pakiranja: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120 orodisperzibilnih tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

sanofi-aventis d.o.o.
Dunajska cesta 151
Ljubljana

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

Dolzep 5 mg orodisperzibilne tablete: 5363-I-921/12

Dolzep 10 mg orodisperzibilne tablete: 5363-I-922/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

11. 04. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 02. 2013