

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Aricept Evess[®], 5 mg, oralne disperzibilne tablete

Aricept Evess[®], 10 mg, oralne disperzibilne tablete

INN: donepezil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aricept, 5 mg, oralna disperzibilna tableta:

Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži 5 mg donepezil-hidrohlorida, što odgovara 4,56 mg donepezila.

Aricept, 10 mg, oralna disperzibilna tableta:

Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži 10 mg donepezil-hidrohlorida, što odgovara 9,12 mg donepezila.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna disperzibilna tableta.

Aricept Evess 5 mg su okrugle tablete bele boje sa utisnutim "5" na jednoj strani i nazivom "ARICEPT" na drugoj strani.

Aricept Evess 10 mg su okrugle tablete žute boje sa utisnutim "10" na jednoj strani i nazivom "ARICEPT" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Aricept Evess oralne disperzibilne tablete su indikovane za simptomatsko lečenje blage do umereno teške Alchajmerove demencije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli/starije osobe

Lečenje se započinje dozom od 5 mg dnevno (doziranje jednom dnevno). Doza od 5 mg dnevno treba da se primenjuje najmanje mesec dana da bi se omogućila procena najranijih kliničkih odgovora i da bi donepezil postigao ravnotežne koncentracije u plazmi. Posle kliničke procene jednomesečne primene leka u dozi od 5 mg dnevno, doza leka Aricept Evess se može povećati na 10 mg dnevno (doziranje jednom dnevno). Maksimalna preporučena dnevna doza je 10 mg. Doze veće od 10 mg dnevno nisu ispitivane u kliničkim studijama.

Lečenje treba da započne i kontroliše lekar koji ima iskustvo u dijagnostikovanju i lečenju Alchajmerove demencije. Dijagnozu treba postaviti na osnovu prihvaćenih smernica (npr. DSM IV, MKB 10). Lečenje

donepezilom treba započeti samo ako postoji osoba koja se stara o pacijentu i koja će redovno kontrolisati primenu leka. Terapija održavanja treba da traje onoliko dugo koliko postoji terapijska korist za pacijenta. Zbog toga, klinička korist primene donepezila mora se procenjivati u redovnim vremenskim intervalima. Prekid lečenja treba razmotriti onda kada dokazi o terapijskom dejstvu leka više nisu prisutni. Individualni odgovor na primenu donepezila ne može se predvideti.

Po prekidu lečenja lekom Aricept Evess, zapaža se postepeno smanjenje korisnih efekata leka.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena leka Aricept Evess kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Slični režim doziranja može se primeniti i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, budući da to stanje ne utiče na klirens donepezil-hidrohlorida.

Zbog mogućeg povećanja izloženosti leku, u slučajevima blagog do umerenog oštećenja funkcije jetre (videti odeljak 5.2), povećanje doze treba prilagoditi individualnoj podnošljivosti leka. Nema podataka o primeni leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Način primene

Aricept Evess se uzima oralno, uveče, neposredno pre spavanja. Tabletu treba staviti na jezik da bi se omogućila njena dezintegracija, zatim je treba progutati sa ili bez vode, po želji pacijenta.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na donepezil-hidrohlid, piperidinske derivate ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primena leka Aricept Evess nije ispitivana kod pacijenata sa teškom Alchajmerovom demencijom, drugim vrstama demencije ili drugim oblicima oštećenja memorije (npr. opadanje kognitivnih funkcija izazvano starošću).

Anestezija

Aricept Evess, kao inhibitor holinesteraze, verovatno može da pojača mišićnu relaksaciju izazvanu sukcinilholinom tokom anestezije.

Kardiovaskularna stanja

Zbog svog farmakološkog dejstva, inhibitori holinesteraze mogu imati vagotoničke efekte na srčanu frekvencu (npr. bradikardija). Potencijal za nastanak tog dejstva može da bude od posebnog značaja kod pacijenata sa sindromom bolesnog sinusa (engl. *sick sinus syndrome*) ili drugim supraventrikularnim promenama sprovođenja, kao što su sinoatrijalni ili atrioventrikularni blok.

Zabeleženi su slučajevi sinkope i konvulzija. Tokom ispitivanja tih pacijenata, treba razmotriti mogućnost pojave srčanog bloka ili dugih sinusnih pauza.

Gastrointestinalna stanja

Pacijente sa povećanim rizikom od nastanka ulkusa, npr. one sa anamnezom ulkusne bolesti ili one koji su na istovremenoj terapiji nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), treba kontrolisati da bi se otkrili odgovarajući simptomi. Ipak, kliničke studije sa primenom leka Aricept Evess nisu pokazale povećanje incidence peptičkih ulkusa ili gastrointestinalnih krvarenja, u poređenju sa placebom.

Genitourinarna stanja

Iako nije zapaženo u kliničkim ispitivanjima leka Aricept Evess, holinomimetici mogu izazvati opstrukciju izlaznog trakta mokraćne bešike.

Neurološka stanja

Konvulzije: izgleda da holinomimetici imaju izvesni potencijal da izazovu generalizovane konvulzije. Međutim, konvulzivna aktivnost može biti i manifestacija same Alchajmerove bolesti.

Holinomimetici imaju potencijal za pogoršanje ili izazivanje ekstrapiramidalnih simptoma.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Pojava NMS, potencijalno životno-ugrožavajućeg stanja koga karakteriše hipertermija, rigidnost mišića, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, izmenjena svest i povišene vrednosti serumske kreatin fosfokinaze, veoma retko je zabeležena tokom primene donepezila, obično kod pacijenata koji su istovremeno primali antipsihotike. Dodatni znaci obuhvataju mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutnu bubrežnu insuficijenciju. Kod pacijenata kod kojih se jave znaci i simptomi koji ukazuju na NMS, ili kod kojih se javi neobjašnjivo visoka telesna temperatura bez pratećih kliničkih manifestacija NMS, terapiju treba prekinuti.

Respiratorna stanja

Zbog svog holinomimetičkog dejstva, inhibitore holinesteraza treba oprezno propisivati kod pacijenata sa astmom u anamnezi ili opstruktivnom bolešću pluća.

Primenu leka Aricept Evess istovremeno sa drugim inhibitorima acetilholinesteraze, agonistima ili antagonistima holinergetičkog sistema treba izbegavati.

Teško oštećenje funkcije jetre

Nema podataka o primeni leka kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom jetre.

Klinička ispitivanja smrtnosti kod vaskularnih demencija

Sprovedene su tri kliničke studije u trajanju od 6 meseci na pacijentima koji su zadovoljavali NINDS-AIREN kriterijume za moguću vaskularnu demenciju (VD). NINDS-AIREN kriterijumi su dizajnirani da bi identifikovali pacijente čija se demencija javlja isključivo zbog vaskularnih uzroka, a da isključi pacijente sa Alchajmerovom bolešću. U prvoj studiji stopa smrtnosti je bila 2/198 (1,0%) kod pacijenata koji su primali donepezil-hidrohlorid 5 mg, 5/206 (2,4%) kod pacijenata koji su primali donepezil-hidrohlorid 10 mg i 7/199 (3,5%) kod pacijenata na placebo. U drugoj studiji stopa smrtnosti je bila 4/208 (1,9%) kod pacijenata koji su primali donepezil-hidrohlorid 5 mg, 3/215 (1,4%) kod pacijenata koji su primali donepezil-hidrohlorid 10 mg i 1/193 (0,5%) kod pacijenata na placebo. U trećoj studiji stopa smrtnosti je bila 11/648 (1,7%) kod pacijenata koji su primali donepezil-hidrohlorid 5 mg i 0/326 (0%) kod pacijenata na placebo. Stopa smrtnosti za sve tri VD studije je numerički bila veća u grupi pacijenata koji su primali donepezil-hidrohlorid (1,7%) u odnosu na placebo grupu (1,1%), ali ova razlika nije bila statistički značajna. Većina smrtnih slučajeva kod ovih pacijenata u obe grupe (donepezil-hidrohlorid i placebo grupe), izgleda da su posledica vaskularnih uzroka koji se inače mogu očekivati kod starijih pacijenata sa vaskularnim bolestima. Analiza svih ozbiljnih fatalnih i nefatalnih vaskularnih neželjenih događaja pokazala je da ne postoji razlika između pacijenata koji su primali donepezil-hidrohlorid i placebo grupe.

Sakupljene studije koje su proučavale Alchajmerovu bolest (n=4146) upoređene su sa drugim sakupljenim studijama demencije, uključujući vaskularne demencije (ukupno n=6888). Rezultati su pokazali da je stopa smrtnosti u placebo grupama numerički prevazilazila stopu smrtnosti u donepezil-hidrohlorid grupama.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Donepezil-hidrohlorid i/ili bilo koji od njegovih metabolita ne inhibiraju metabolizam teofilina, varfarina, cimetidina ili digoksina kod ljudi. Metabolizam donepezil-hidrohlorida se ne menja istovremenom primenom digoksina ili cimetidina. *In vitro* ispitivanja pokazuju da su citohrom P450, izoenzimi 3A4, a u maloj meri i 2D6, uključeni u metabolizam donepezila.

Studije interakcija lekova izvedene *in vitro*, pokazuju da ketokonazol i hinidin, inhibitori CYP3A4 i CYP2D6, inhibiraju metabolizam donepezila. Zato ti i drugi inhibitori CYP3A4, kao što su itrakonazol i eritromicin, kao i inhibitori CYP2D6, kao što je fluoksetin, mogu inhibirati metabolizam donepezila.

U studiji na zdravim dobrovoljcima, ketokonazol je povećao srednje vrednosti koncentracija donepezila za oko 30%. Induktori enzima, kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin i alkohol, mogu smanjiti koncentraciju donepezila u plazmi.

Pošto nije poznat stepen inhibicije ili indukcije enzima, takve kombinacije lekova treba primenjivati oprezno. Donepezil-hidrohlorid ima potencijal da interferira sa lekovima koji imaju antiholinergičku aktivnost. Takođe, postoji i potencijal za sinergističko dejstvo sa istovremeno primenjivanim lekovima kao što je sukcinilholin, drugi neuromuskularni blokatori ili holinergički agonisti, kao i beta blokatori koji deluju na sprovodni sistem srca.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni donepezila kod trudnica.

Studije na eksperimentalnim životinjama nisu pokazale teratogeni efekat, ali je utvrđeno da donepezil-hidrohlorid ispoljava perinatalnu i postnatalnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Lek Aricept Evess ne treba primenjivati u trudnoći osim ako nije jasno neophodan.

Dojenje

Donepezil se izlučuje u mleko ženki pacova. Nije poznato da li se donepezil-hidrohlorid izlučuje u humano mleko i ne postoje studije na ženama koje doje. Stoga, žene koje uzimaju donepezil ne treba da doje.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Donepezil ima neznatan ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Demencija smanjuje sposobnost vožnje ili rukovanja mašinama. Pored toga, donepezil može da izazove zamor, vrtoglavicu i grčeve u mišićima, uglavnom pri započinjanju lečenja ili povećanju doze. Ordinirajući lekar treba rutinski da proceni sposobnost pacijenta koji se leče donepezilom da li mogu da nastave upravljanje vozilom ili rukovanje komplikovanim mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešća neželjena dejstva su proliv, mišićni grčevi, zamor, mučnina, povraćanje i nesаница.

Neželjene reakcije zabeležene kao češće u poređenju sa izolovanim slučajevima, navedene su u narednom tekstu, prema klasi sistema organa i učestalosti. Neželjena dejstva su prema učestalosti ispoljavanja definisana na sledeći način:

- Veoma često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
- Veoma retko ($< 1/10000$)
- Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko
Infekcije i infestacije		Prehlada			
Poremećaji metabolizma i ishrane		Anoreksija			
Psijhijatrijski poremećaji		Halucinacije** Agitacija** Agresivno ponašanje** Abnormalni snovi i noćne more**			
Poremećaji nervnog sistema		Sinkopa* Vrtoglavica Nesanica	Konvulzije*	Ekstrapiramidalni simptomi	Neuroleptički maligni sindrom
Kardiološki poremećaji			Bradikardija	SA blok AV blok	
Gastrointestinalni poremećaji	Proliv Mučnina	Povraćanje Abdominalni poremećaji	Gastrointestinalno krvarenje Gastrični i duodenalni ulkusi Hipersekrecija salive		
Hepatobilijarni poremećaji				Disfunkcija jetre uključujući i hepatitis***	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Svrab			
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Grčevi u mišićima			Rabdomioliza ****
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Inkontinencija urina			
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Glavobolja	Zamor Bol			
Ispitivanja			Manji porast koncentracije mišićne kreatin kinaze u serumu		
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		Nezgode			

* Kod ispitivanja pacijenata sa sinkopom ili konvulzijama, treba razmotriti mogućnost srčanog bloka ili dugih sinusnih pauza (videti odeljak 4.4).

** Izveštaji o halucinacijama, abnormalnim snovima, noćnim morama, agitaciji i agresivnom ponašanju ukazuju da su sve promene nestale smanjivanjem doze ili obustavljanjem primene leka.

*** U slučajevima neobjašnjive disfunkcije jetre, treba razmotriti prekid primene leka Aricept Evess.

**** Pojava rabdomiolize je prijavljivana nezavisno od pojave neuroleptičkog malignog sindroma, i bila je vremenski blisko povezana sa inicijalnom primenom donepezila ili povećanjem njegove doze.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Procenjena prosečna letalna doza donepezil-hidrohlorida posle oralne primene pojedinačne doze leka kod miševa i pacova je 45 mg/kg, odnosno 32 mg/kg. To su doze koje su oko 225, odnosno 160 puta veće od maksimalno preporučene doze za ljude koja iznosi 10 mg/dan. Dozno-zavisni znaci holinergičke stimulacije zabeleženi su kod eksperimentalnih životinja, npr. smanjena spontana pokretljivost, zauzimanje ležećeg položaja, teturavo kretanje, lakrimacija, kloničke konvulzije, depresija disanja, salivacija, mioza, fascikulacije, kao i sniženje telesne temperature.

Predoziranje inhibitorima holinesteraze može dovesti do holinergičke krize koja se manifestuje teškom mučninom, povraćanjem, salivacijom, znojenjem, bradikardijom, hipotenzijom, depresijom disanja, kolapsom i konvulzijama. Moguća je slabost mišića koja može dovesti do smrti ako su zahvaćeni respiratorni mišići.

Kao i kod svakog predoziranja, preporučuje se primena opštih potpornih mera. Antiholinergici tercijarne strukture, kao što je atropin, mogu se koristiti kao antidoti kod predoziranja lekom Aricept Evess. Preporučuje se intravenska primena atropin-sulfata titriranjem doze: početna doza je 1,0 - 2,0 mg i.v., a naredne doze baziraju se na kliničkom odgovoru. Atipični efekti na krvni pritisak i srčanu frekvencu opisani su kod drugih holinomimetika kada se primene zajedno sa antiholinergicima kvaternerne strukture, kao što je glikopirolat. Nije poznato da li se donepezil-hidrohlorid i/ili njegovi metaboliti mogu ukloniti procesima dijalize (hemodijaliza, peritonealna dijaliza ili hemofiltracija).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi za terapiju demencije; antiholinesteraze

ATC šifra: N06DA02

Mehanizam dejstva

Donepezil-hidrohlorid je specifični i reverzibilni inhibitor acetilholinesteraze, predominantne holinesteraze u mozgu. Donepezil-hidrohlorid je *in vitro* 1000 puta snažniji inhibitor ovog enzima, nego butirilholinesteraze, enzima koji je uglavnom lokalizovan izvan centralnog nervnog sistema.

Alchajmerova demencija

Kod pacijenata sa Alchajmerovom demencijom koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima, primena pojedinačne dnevne doze od 5 mg ili 10 mg leka Aricept Evess, dovela je do inhibicije aktivnosti acetilholinesteraze (merene u membranama eritrocita) u stanju ravnoteže za 63,6% (doza od 5 mg), odnosno 77,3% (doza od 10 mg), kada je merenje obavljeno posle davanja leka. Inhibicija acetilholinesteraze (AChE) u eritrocitima donepezil-hidrohloridom u korelaciji je sa promenama ADAS-cog, senzitivne skale koja ispituje određene aspekte kognitivnih funkcija. Potencijal donepezil-hidrohlorida da menja neuropatološke promene nije ispitivan.

Stoga, ne može se smatrati da Aricept Evess ima bilo kakav uticaj na progresiju bolesti.

Efikasnost lečenja Alchajmerove demencije lekom Aricept Evess ispitivana je u 4 placebo-kontrolisane kliničke studije: dve kliničke studije trajale su 6 meseci, a druge dve studije godinu dana.

U studiji koja je trajala 6 meseci, zaključak o lečenju donepezilom donet je analizom kombinacije 3 kriterijuma efikasnosti: ADAS-cog (meri se kognitivna performansa), *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (CIBIC)* (meri se globalno funkcionisanje), *Activities of Daily Living Subscale of Clinical Dementia Rating Scale* (meri se sposobnost pacijenta za svakodnevni život u zajednici, kući, bavljene hobbijima, kao i njegova sposobnost samostaranja).

Pacijenti koji su ispunili kriterijume navedene u narednom tekstu, smatrani su pacijentima koji su odgovorili na lečenje.

Odgovor na lečenje podrazumeva:

- Pобољшanje ADAS-cog od najmanje 4 poena
- Nema pogoršanja CIBIC
- Nema pogoršanja *Activities of Daily Living Subscale of Clinical Dementia Rating Scale*.

	% odgovora	
	Pacijenti predviđeni za terapiju N = 365	Pacijenti predviđeni za evaluaciju N = 352
Placebo grupa	10%	10%
Aricept Evess 5 mg	18%*	18%*
Aricept Evess 10 mg	21%*	22%**

*P < 0,05

**P < 0,01

Lečenje lekom Aricept Evess dovelo je do dozno-zavisnog, statistički značajnog povećanja procenta pacijenata za koje je procenjeno da pripadaju grupi pacijenata koji su odgovorili na lečenje.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu za oko 3 do 4 sata posle oralne primene. Koncentracije u plazmi i površina ispod krive povećavaju se proporcionalno primenjenoj dozi leka. Terminalno poluvreme dispozicije je približno 70 sati, pa iz tog razloga primena više pojedinačnih dnevnih doza postepeno dovodi do stanja ravnoteže. Stanje ravnoteže se postiže tokom 3 sedmice posle početka lečenja. Kada se postigne stanje ravnoteže, koncentracije donepezil-hidrohlorida u plazmi i odgovarajuća farmakodinamska aktivnost malo variraju tokom dana.

Hrana ne utiče na resorpciju donepezil-hidrohlorida.

Distribucija

Donepezil-hidrochlorid se vezuje za proteine humane plazme oko 95%. Nije poznato vezivanje za proteine plazme aktivnog metabolita leka, 6-O-demetildonepezila. Distribucija donepezil-hidrochlorida u različitim tkivima organizma nije definitivno ispitana. Ipak, u posebnoj studiji (engl. *mass balance study*) kod zdravih muškaraca-dobrovoljaca, 240 sati posle primene jedne doze od 5 mg radioaktivno-obežženog donepezil-hidrochlorida (^{14}C), oko 28% radioaktivnosti nije detektovano. Ovo ukazuje da donepezil-hidrochlorid i/ili njegovi metaboliti mogu perzistirati u organizmu više od 10 dana.

Biotransformacija/eliminacija

Donepezil-hidrochlorid se izlučuje urinom u nepromenjenom obliku i u obliku više metabolita koji nastaju pod dejstvom citohroma P450: nisu svi metaboliti identifikovani. Posle primene jedne doze od 5 mg radioaktivno-obežženog donepezil-hidrochlorida (^{14}C), radioaktivnost u plazmi, izražena kao procenat primenjene doze, bila je u obliku nepromenjenog donepezil-hidrochlorida (30%), 6-O-demetildonepezila (11% - to je jedini metabolit leka koji ima sličnu aktivnost kao i sam donepezil-hidrochlorid), donepezil-cis-N-oksida (9%), 5-O-demetildonepezila (7%) i konjugata 5-O-demetildonepezila sa glukuronidima (3%). Približno 57% ukupno primenjene radioaktivnosti otkriveno je u urinu (17% u obliku nepromenjenog donepezila), a 14,5% u fecesu, što ukazuje da su biotransformacija i izlučivanje urinom primarni putevi eliminacije leka. Nema podataka koji bi ukazali na enterohepatičku cirkulaciju donepezil-hidrochlorida i/ili bilo kojeg od njegovih metabolita.

Koncentracije donepezila u plazmi smanjuju se u korelaciji sa poluvremenom eliminacije koje je oko 70 sati.

Pol, rasa i pušenje u anamnezi nemaju klinički značajni uticaj na koncentracije donepezil-hidrochlorida u plazmi. Farmakokinetika donepezila nije formalno ispitivana kod odraslih zdravih dobrovoljaca ili kod pacijenata sa demencijom Alchajmerovog ili vaskularnog tipa. Ipak, srednje vrednosti koncentracija leka u plazmi pacijenata bliske su vrednostima dobijenim kod mladih zdravih dobrovoljaca.

Pacijenti sa blago do umereno oštećenom funkcijom jetre imaju povišene koncentracije donepezila u stanju ravnoteže; srednja vrednost PIK (površina ispod krive) povećana je za 48%, a srednja vrednost maksimalne koncentracije (C_{max}) za 39% (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Opsežno ispitivanje na eksperimentalnim životinjama pokazalo je da ova supstanca ima malo drugih dejstava osim predviđenih farmakoloških, koji su rezultat njenog stimulantnog holinergičkog dejstva (videti odeljak 4.9). Donepezil nije pokazao mutageni efekat u ispitivanjima na ćelijama bakterija i sisara. Neki klastogeni efekti zapaženi su u *in vitro* ispitivanjima pri koncentracijama koje su iznad toksičnih za ćelije i veće su od 3000 puta od koncentracija leka u plazmi u stanju ravnoteže. Nisu zapaženi klastogeni ili drugi genotoksički efekti na *in vivo* mikronukleusnom modelu miša. Nije bilo dokaza o onkogenom potencijalu u dugotrajnim studijama karcinogenosti kod pacova i miševa.

Donepezil-hidrochlorid ne utiče na fertilitet pacova i nije teratogen kod pacova ili kunića. Međutim, pokazano je slabo dejstvo kada se primeni kod skotnih ženki pacova u dozama koje su 50 puta veće od humanih doza: izaziva prevremeni okot i smanjuje rano preživljavanje mladunaca (videti odeljak 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Aricept Evess oralna disperzibilna tableta 5 mg

manitol;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
karaginan;
polivinil-alkohol.

Aricept Evess oralna disperzibilna tableta 10 mg

manitol;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
karaginan;
polivinil-alkohol;
gvožđe(III)–oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: blister (PVC/PVdC/PE/PVdC/PVC/aluminijumska folija ili PVC/PE/PVdC/aluminijumska folija).

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera sa po 14 oralnih disperzibilnih tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Pfizer SRB d.o.o.
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Aricept Evess, oralna disperzibilna tableta, 28 x 5 mg: 515-01-04194-17-001
Aricept Evess, oralna disperzibilna tableta, 28 x 10 mg: 515-01-04195-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Aricept Evess, oralna disperzibilna tableta, 28 x 5 mg: 25.01.2008.
Aricept Evess, oralna disperzibilna tableta, 28 x 10 mg: 25.01.2008.

Datum poslednje obnove dozvole:

Aricept Evess, oralna disperzibilna tableta, 28 x 5 mg: 03.10.2018.
Aricept Evess, oralna disperzibilna tableta, 28 x 10 mg: 03.10.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2018.